

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

---

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

BRUFEN 20 mg/ml Sospensione orale

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

#### BRUFEN 20 mg/ml Sospensione orale

1 millilitro di sospensione orale contiene:

- Principio attivo: ibuprofene 20 mg;
- Eccipienti con effetti noti: metilparaidrossibenzoato (1 mg), propilparaidrossibenzoato (0,5 mg), sorbitolo liquido (100 mg), saccarosio (660 mg), giallo arancio E 110 (0,1 mg), sodio benzoato (2,5 mg)

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione orale.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

BRUFEN 20 mg/ml sospensione orale è indicato:

- nel trattamento a breve termine della febbre e del dolore nei bambini;
- nel trattamento dei sintomi dell'artrite reumatoide giovanile

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

Nei bambini la dose media giornaliera è di 20 mg/kg/die, suddivisa in 3-4 somministrazioni, come descritto nella tabella di seguito riportata.

Per un corretto calcolo del dosaggio giornaliero del prodotto, considerare che ad 1 kg di peso corporeo del bambino corrisponde 1 ml della sospensione orale, pari a 20 mg di ibuprofene (per esempio, per un bambino di 9 kg di peso, somministrare 9 ml di sospensione al giorno, pari a 180 mg di ibuprofene). Per il calcolo della singola dose è necessario suddividere la dose giornaliera in 3-4 somministrazioni.

BRUFEN 20 mg/ml sospensione orale non è raccomandato nei bambini di peso inferiore a 7 kg.

Nel caso l'uso del medicinale sia necessario per più di 3 giorni nei lattanti e bambini di età superiore ai 6 mesi e negli adolescenti, o nel caso di peggioramento della sintomatologia deve essere consultato il medico.

Nei lattanti di età compresa tra 3 e 5 mesi deve essere consultato il medico qualora i sintomi persistano per un periodo superiore alle 24 ore o nel caso di peggioramento della sintomatologia.

Gli effetti indesiderati possono essere minimizzati con l'uso della dose minima efficace per la durata di trattamento più breve possibile necessaria per controllare i sintomi (vedere paragrafo 4.4).

La sospensione orale può essere somministrata mediante la siringa dosatrice fornita con il medicinale. La tabella seguente tiene conto della quantità di ibuprofene totale giornaliera suddivisa in 3 somministrazioni al giorno.

Peso corporeo (kg)	Quantità di ibuprofene (mg per dose)	Volume corrispondente (ml per dose)
7	46,7	2,3
9	60	3
12	80	4
15	100	5
18	120	6
21	140	7
24	160	8
27	180	9
30	200	10

Una volta aperto, il contenuto del flacone ha una validità di 6 mesi, se correttamente conservato.

#### *Popolazioni speciali*

**Insufficienza renale:** nei pazienti con lieve o moderata riduzione della funzione renale, il dosaggio deve essere mantenuto il più basso possibile per la più breve durata necessaria a controllare i sintomi e la funzione renale deve essere monitorata.

**Insufficienza epatica:** nei pazienti con lieve o moderata riduzione della funzionalità epatica, il dosaggio deve essere mantenuto il più basso possibile per la più breve durata necessaria a controllare i sintomi e la funzione epatica deve essere monitorata. BRUFEN è controindicato nei pazienti con grave insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.3).

#### **Modo di somministrazione**

- Uso orale.
- Assicurarsi che il flacone di BRUFEN sospensione orale venga completamente agitato prima dell'uso. Con BRUFEN sospensione orale potrebbe verificarsi una transitoria sensazione di bruciore nella bocca o nella gola.

#### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti, elencati al paragrafo 6.1.

Soggetti con ipersensibilità all'acido acetilsalicilico o ad altri analgesici, antipiretici, antinfiammatori non steroidei (FANS), in particolare quando l'ipersensibilità è associata a poliposi nasale, angioedema e/o asma.

Insufficienza epatica grave.

Insufficienza renale grave (filtrazione glomerulare inferiore a 30 ml/min).

Severa insufficienza cardiaca (IV classe NYHA).

Severa disidratazione (causata da vomito, diarrea o insufficiente apporto di liquidi).

Ulcera peptica grave o in fase attiva.

Storia di emorragia gastrointestinale o perforazione relativa a precedenti trattamenti attivi o storia di emorragia/ulcera peptica ricorrente (due o più episodi distinti di dimostrata ulcerazione o sanguinamento).

Pazienti con storia clinica o con condizioni cliniche che comportino un aumento della tendenza al sanguinamento.

Durante il terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.6).

L'uso di ibuprofene non è raccomandato nei bambini aventi peso corporeo inferiore a 7 kg.

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

L'uso di BRUFEN in concomitanza di altri FANS, inclusi inibitori selettivi della ciclossigenasi-2 (COX-2), deve essere evitato a causa di un incremento del rischio di ulcerazione o sanguinamento (vedere paragrafo 4.3 e 4.5).

Gli effetti indesiderati possono essere minimizzati con l'uso della più bassa dose efficace per la più breve durata possibile di trattamento che occorre per controllare i sintomi (vedere paragrafo 4.2 e i paragrafi sottostanti sui rischi gastrointestinali e cardiovascolari).

Con l'uso prolungato di qualsiasi antidolorifico può verificarsi mal di testa che non deve essere trattato con un incremento del dosaggio del medicinale.

La diagnosi di cefalea da abuso di medicinali (medication overuse headache -MOH) deve essere sospettata in pazienti che manifestano mal di testa frequenti o giornalieri nonostante o a causa dell'uso regolare di medicinali per il mal di testa.

L'assunzione di altri FANS o di alcool in concomitanza con il BRUFEN può determinare un peggioramento degli effetti indesiderati correlati al principio attivo, in particolare quelli che riguardano il tratto gastrointestinale o il sistema nervoso centrale (vedere paragrafo 4.8).

##### **Anziani**

I pazienti anziani hanno un aumento della frequenza di reazioni avverse ai FANS, specialmente emorragie e perforazioni gastrointestinali, che possono essere fatali (vedere paragrafo 4.2).

##### **Emorragia gastrointestinale, ulcerazione e perforazione**

Durante il trattamento con tutti i FANS, in qualsiasi momento, con o senza sintomi di preavviso o precedente storia di gravi eventi gastrointestinali, sono state riportate emorragia gastrointestinale, ulcerazione e perforazione, che possono essere fatali.

Negli anziani e in pazienti con storia di ulcera, soprattutto se complicata da emorragia o perforazione (vedere paragrafo 4.3), il rischio di emorragia gastrointestinale, ulcerazione o perforazione è più alto con dosi aumentate di FANS e può essere fatale. Questi pazienti devono iniziare il trattamento con la più bassa dose disponibile. Per questi pazienti e anche per pazienti che assumono basse dosi di acido acetilsalicilico o altri farmaci che possono aumentare il rischio di eventi gastrointestinali deve essere preso in considerazione l'uso concomitante di agenti gastroprotettori (misoprostolo o inibitori della pompa protonica) (vedere sotto e paragrafo 4.5).

Pazienti con storia di tossicità gastrointestinale, in particolare anziani, devono riferire qualsiasi sintomo gastrointestinale inusuale (soprattutto emorragia gastrointestinale) in particolare nelle fasi iniziali del trattamento.

Cautela deve essere prestata ai pazienti che assumono contemporaneamente farmaci che potrebbero aumentare il rischio di ulcerazione o emorragia, come corticosteroidi orali, anticoagulanti come warfarin, inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRIs) o agenti antiaggreganti piastrinici come l'acido acetilsalicilico (vedere paragrafo 4.5).

Quando si verifica emorragia o ulcerazione gastrointestinale in pazienti che assumono Brufen il trattamento deve essere sospeso.

I FANS devono essere somministrati con cautela nei pazienti con una storia di ulcera peptica e altre malattie gastrointestinali (ad esempio colite ulcerosa, morbo di Crohn) poiché tali condizioni possono essere esacerbate (vedere paragrafo 4.3 e 4.8).

Usare con cautela anche nei pazienti con difetti della coagulazione.

##### **Effetti cardiovascolari e cerebrovascolari**

Un adeguato monitoraggio ed opportune istruzioni sono necessarie nei pazienti con anamnesi positiva per ipertensione, insufficienza cardiaca e/o insufficienza cardiaca congestizia da lieve a moderata

poiché in associazione al trattamento con i FANS come l'ibuprofene, sono stati riscontrati ritenzione di liquidi ed edema.

I FANS possono ridurre l'effetto dei diuretici, e di altri farmaci antiipertensivi (vedere paragrafo 4.5).

Studi clinici suggeriscono che l'uso di ibuprofene, specialmente ad alte dosi (2400 mg/die), può essere associato ad un modesto aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (per esempio infarto del miocardio o ictus). In generale, gli studi epidemiologici non suggeriscono che basse dosi di ibuprofene (per esempio  $\leq 1200$  mg/die) siano associate ad un aumentato rischio di eventi trombotici arteriosi.

I pazienti con ipertensione non controllata, insufficienza cardiaca congestizia (II-III classe NYHA), cardiopatia ischemica accertata, malattia arteriosa periferica e/o malattia cerebrovascolare devono essere trattati con ibuprofene soltanto dopo attenta considerazione e si devono evitare dosi elevate (2400 mg/die).

Attenta considerazione deve essere esercitata prima di avviare al trattamento a lungo termine i pazienti con fattori di rischio per eventi cardiovascolari (p.es. ipertensione, iperlipidemia, diabete mellito, abitudine al fumo di sigaretta), soprattutto se sono necessarie dosi elevate (2400 mg/die) di ibuprofene.

#### ***Effetti dermatologici***

Gravi reazioni cutanee alcune delle quali fatali, includenti dermatite esfoliativa, sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi tossica epidermica, sono state riportate molto raramente in associazione con l'uso dei FANS (vedere paragrafo 4.8). Nelle prime fasi della terapia i pazienti sembrano essere a più alto rischio: l'insorgenza della reazione si verifica nella maggior parte dei casi entro il primo mese di trattamento. È stata segnalata pustolosi esantematica acuta generalizzata (PEAG) in relazione a medicinali contenenti ibuprofene. Il trattamento con BRUFEN deve essere interrotto alla prima comparsa di rash cutaneo, lesioni della mucosa o qualsiasi altro segno di ipersensibilità, nonché se si manifestano disturbi visivi o segni persistenti di disfunzione epatica.

Eccezionalmente, la varicella può essere all'origine di gravi complicanze infettive della cute e dei tessuti molli. Attualmente, il ruolo dei FANS sul peggioramento di queste infezioni non può essere escluso. Pertanto, si consiglia di evitare l'uso di ibuprofene in caso di varicella.

#### ***Effetti renali***

Quando si inizia un trattamento con ibuprofene deve essere prestata cautela ai pazienti con una disidratazione considerevole (ved. 4.3).

Ibuprofene può causare ritenzione idrica e di sodio, potassio in pazienti che non hanno mai sofferto di disturbi renali a causa dei suoi effetti sulla perfusione renale. Ciò può causare edema o insufficienza cardiaca o ipertensione in pazienti predisposti.

L'utilizzo a lungo termine di ibuprofene, come con altri FANS, ha portato a necrosi papillare renale ed altre alterazioni patologiche renali.

In generale, l'uso abituale di analgesici, soprattutto delle associazioni di diversi principi attivi analgesici, può portare a lesioni renali permanenti, con rischio di insorgenza di insufficienza renale (nefropatia da analgesici).

È stata riscontrata tossicità renale in pazienti nei quali le prostaglandine renali hanno un ruolo compensatorio nel mantenimento della perfusione renale. La somministrazione di FANS in questi pazienti può comportare una riduzione dose-dipendente della formazione delle prostaglandine e, come effetto secondario, del flusso sanguigno renale che può condurre velocemente a scompenso renale.

I pazienti più a rischio di queste reazioni sono quelli con funzionalità renale ridotta, scompenso cardiaco, disfunzioni epatiche, anziani e tutti quei pazienti che prendono diuretici e ACE inibitori. La

sospensione della terapia con FANS solitamente viene seguita dal recupero dello stato di pretrattamento.

In caso di impiego prolungato sorvegliare la funzionalità renale, particolarmente in caso di lupus eritematoso diffuso.

Nei bambini e negli adolescenti disidratati e negli anziani esiste il rischio di alterazione della funzionalità renale.

### ***Disturbi respiratori***

BRUFEN deve essere prescritto con cautela in pazienti con asma bronchiale, rinite cronica o malattie allergiche in atto o pregresse perché potrebbe insorgere broncospasmo, orticaria o angioedema. Lo stesso dicasi per quei soggetti che hanno manifestato broncospasmo dopo l'impiego di acido acetilsalicilico o altri FANS.

### ***Reazioni di ipersensibilità***

Gli analgesici, antipiretici, antinfiammatori non-steroidi possono causare reazioni di ipersensibilità, potenzialmente gravi (reazioni anafilattoidi), anche in soggetti non precedentemente esposti a questo tipo di farmaci.

Il rischio di reazioni di ipersensibilità dopo assunzione di ibuprofene è maggiore nei soggetti che abbiano presentato reazioni di ipersensibilità o allergiche dopo l'uso di altre sostanze come ad esempio altri analgesici, antipiretici, antinfiammatori non-steroidi. Pertanto in tali pazienti è richiesta cautela.

È necessario procedere con cautela nei soggetti con iperreattività bronchiale (asma), febbre da fieno, poliposi nasale o malattie respiratorie croniche ostruttive o precedenti episodi di angioedema poiché in tali pazienti esiste un maggior rischio che si verifichino reazioni allergiche (vedere paragrafi 4.3 e 4.8). Le reazioni di ipersensibilità possono presentarsi sotto forma di attacchi d'asma (il cosiddetto asma analgesico), edema di Quincke o orticaria.

Reazioni di ipersensibilità acute gravi (ad esempio shock anafilattico) sono state osservate raramente. Ai primi segni di reazione di ipersensibilità dopo l'assunzione/somministrazione di ibuprofene il trattamento deve essere interrotto.

Misure medicalmente assistite devono essere iniziate da parte di personale medico specializzato, in linea con la sintomatologia.

### ***Funzionalità cardiaca, renale ed epatica ridotta***

L'abituale utilizzo concomitante di diversi antidolorifici può ulteriormente aumentare tale rischio.

Particolare cautela deve essere adottata nel trattamento di pazienti con funzionalità cardiaca, epatica o renale ridotta poiché l'utilizzo di FANS può determinare un deterioramento della funzionalità renale.

Nei pazienti con funzionalità cardiaca, epatica o renale ridotta è opportuno ricorrere alla più bassa dose efficace per il più breve periodo di trattamento e al monitoraggio periodico dei parametri clinici e di laboratorio, specialmente in caso di trattamento prolungato (vedere paragrafo 4.3).

Nei pazienti con insufficienza cardiaca, insufficienza renale o epatica, in quelli che assumono diuretici o che hanno subito interventi chirurgici importanti con conseguente disidratazione, deve essere considerato il monitoraggio della diuresi e della funzionalità renale.

### ***Effetti ematologici***

Ibuprofene, come altri FANS, può inibire l'aggregazione piastrinica e ha dato evidenza di prolungare il tempo di sanguinamento in soggetti sani. Pertanto, i pazienti con difetti della coagulazione o in terapia anticoagulante devono essere osservati attentamente.

### ***Meningite asettica***

In rare occasioni in pazienti in trattamento con ibuprofene sono stati osservati i sintomi di meningite asettica.

Sebbene sia più probabile che questa si verifichi in pazienti con lupus eritematoso sistemico e patologie del tessuto connettivo collegate, è stata osservata anche in pazienti i quali non manifestavano patologie croniche concomitanti (vedere paragrafo 4.8).

### **Mascheramento dei sintomi di infezioni sottostanti**

BRUFEN può mascherare i sintomi di infezione, cosa che potrebbe ritardare l'avvio di un trattamento adeguato e peggiorare pertanto l'esito dell'infezione. Ciò è stato osservato nella polmonite batterica acquisita in comunità e nelle complicanze batteriche della varicella. Quando BRUFEN è somministrato per il sollievo dalla febbre o dal dolore correlati a infezione, è consigliato il monitoraggio dell'infezione. In contesti non ospedalieri, il paziente deve rivolgersi al medico se i sintomi persistono o peggiorano.

Essendosi rilevate alterazioni oculari nel corso di studi su animali con farmaci antinfiammatori non steroidei, si raccomanda, in caso di trattamenti prolungati, di effettuare periodici controlli oftalmologici.

L'uso di BRUFEN, come di qualsiasi farmaco inibitore della sintesi delle prostaglandine e della cicloossigenasi è sconsigliato nelle donne che intendano iniziare una gravidanza (vedere paragrafo 4.6).

La somministrazione di BRUFEN dovrebbe essere sospesa nelle donne che hanno problemi di fertilità o che sono sottoposte a indagini sulla fertilità.

L'uso di ibuprofene, di acido acetilsalicilico o di altri analgesici, antipiretici, antinfiammatori non steroidei, richiede particolare cautela:

- in caso di asma o malattie allergiche in atto o pregresse: possibile deterioramento della broncocostrizione;
- in presenza di difetti della coagulazione in quanto l'ibuprofene, il principio attivo di BRUFEN, può inibire temporaneamente la funzionalità delle piastrine (aggregazione trombocitica). Pertanto si raccomanda di monitorare attentamente i pazienti con disturbi della coagulazione.
- in presenza di malattie renali, cardiache o di ipertensione: possibile riduzione critica della funzione renale (specialmente nei soggetti con funzione renale o epatica compromessa, insufficienza cardiaca o in trattamento con diuretici), nefrotossicità o ritenzione di fluidi;
- in presenza di malattie epatiche: possibile epatotossicità;
- reidratare il soggetto prima dell'inizio e nel corso del trattamento in caso di disidratazione (ad esempio per febbre, vomito o diarrea).
- immediatamente dopo un intervento di chirurgia maggiore
- disturbi congeniti del metabolismo della porfirina (ad esempio, porfiria acuta intermittente).

Le seguenti precauzioni assumono rilevanza nel corso di trattamenti prolungati:

- sorvegliare i segni o sintomi di ulcerazioni o sanguinamenti gastrointestinali;
- sorvegliare i segni o sintomi di epatotossicità;
- sorvegliare i segni o sintomi di nefrotossicità;
- se insorgono disturbi visivi (vista offuscata o ridotta, scotomi, alterazione della percezione dei colori): interrompere il trattamento e consultare l'oculista;
- se insorgono segni o sintomi di meningite: valutare la rara possibilità che essa sia dovuta all'uso di ibuprofene (meningite asettica; più frequente nei soggetti affetti da lupus eritematoso sistemico e malattia mista del tessuto connettivo o altre collagenopatie) (vedere paragrafo 4.8).

### **Informazioni importanti su alcuni eccipienti**

BRUFEN sospensione orale contiene:

#### **Saccarosio**

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosio-galattosio o da insufficienza di sucralasi-isomaltasi, non devono assumere questo medicinale. Contiene 3,3 g di saccarosio per una dose da 5 ml. Da tenere in considerazione in persone affette da diabete mellito. Può essere dannoso per i denti.

#### **Sorbitolo**

Questo medicinale contiene 500 mg di sorbitolo per una dose da 5 ml. Ai pazienti con intolleranza ereditaria al fruttosio non deve essere somministrato questo medicinale.

### **Metilparaidrossibenzoato e propilparaidrossibenzoato**

Possono causare reazioni allergiche (anche ritardate).

### **Giallo arancio (E110)**

Può causare reazioni allergiche.

### **Sodio benzoato (E 211)**

Questo medicinale contiene 12,5 mg di sodio benzoato per una dose da 5 ml. Il sodio benzoato può aumentare l'ittero nei neonati fino a 4 settimane di età.

BRUFEN sospensione orale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

L'ibuprofene deve essere evitato in associazione con:

- Inibitori della COX-2 e altri FANS: queste sostanze possono causare un aumento del rischio di reazioni avverse a carico del tratto gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4).

- Acido acetilsalicilico: la somministrazione concomitante di ibuprofene e acido acetilsalicilico non è generalmente raccomandata a causa del potenziale aumento di effetti indesiderati.

Dati sperimentali suggeriscono che l'ibuprofene può inibire competitivamente l'effetto dell'acido acetilsalicilico a basse dosi sull'aggregazione piastrinica quando i due farmaci vengono somministrati contemporaneamente. Sebbene vi siano incertezze riguardanti l'estrapolazione di questi dati alla situazione clinica, non si può escludere la possibilità che l'uso regolare, a lungo termine di ibuprofene possa ridurre l'effetto cardioprotettivo dell'acido acetilsalicilico a basse dosi. Nessun effetto clinico rilevante è considerato probabile in seguito a un uso occasionale di ibuprofene (vedere paragrafo 5.1). È comunque opportuno non associare ibuprofene con acido acetilsalicilico o altri FANS, inclusi gli inibitori selettivi della cicloossigenasi-2, per potenziale effetto additivo (vedere paragrafo 4.4).

L'ibuprofene (come altri FANS) deve essere assunto con cautela in combinazione con le sostanze elencate di seguito.

- Corticosteroidi: possono aumentare il rischio di ulcerazione o emorragia gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4).

- Anticoagulanti: i FANS possono aumentare gli effetti degli anticoagulanti, come il warfarin o l'eparina (vedere paragrafo 4.4). In caso di trattamento concomitante, si raccomanda il monitoraggio dello stato della coagulazione.

- Agenti antiaggreganti e inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRIs): possono indurre un aumento del rischio di emorragia gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4).

- Medicinali antiipertensivi, betabloccanti, diuretici, ACE inibitori e antagonisti dell'angiotensina II: i FANS possono ridurre l'effetto dei farmaci antiipertensivi ad esempio ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II, beta-bloccanti e diuretici. I diuretici possono anche aumentare il rischio di nefrotossicità associata ai FANS.

In alcuni pazienti con funzione renale compromessa (per esempio pazienti disidratati o anziani) la somministrazione di un ACE inibitore, di un betabloccante o di un antagonista dell'angiotensina II e di agenti che inibiscono il sistema della cicloossigenasi può portare ad un ulteriore deterioramento della funzione renale determinando una possibile insufficienza renale acuta, generalmente reversibile. Queste interazioni devono essere considerate in pazienti che assumono Brufen in concomitanza con ACE inibitori o antagonisti dell'angiotensina II. Quindi, tale combinazione deve essere somministrata con cautela, specialmente nei pazienti anziani.

I pazienti devono essere adeguatamente idratati e deve essere preso in considerazione il monitoraggio della funzione renale dopo l'inizio della terapia concomitante e nei periodi successivi.

- Fenitoina e Litio: la somministrazione concomitante di ibuprofene e fenitoina o preparazioni di litio può determinare una ridotta eliminazione di questi medicinali con conseguente aumento dei loro livelli plasmatici e possibile raggiungimento della soglia tossica. Qualora tale associazione sia ritenuta necessaria, si raccomanda il monitoraggio dei livelli plasmatici di fenitoina e litio allo scopo di adattare la posologia adeguata durante il trattamento contemporaneo con ibuprofene.
- Moclobemide: aumenta l'effetto di ibuprofene.
- Aminoglicosidi: i FANS possono diminuire l'escrezione degli aminoglicosidi aumentandone la tossicità.
- Glicosidi cardiaci: i FANS possono esacerbare lo scompenso cardiaco, ridurre il tasso della filtrazione glomerulare e aumentare i livelli plasmatici dei glicosidi cardiaci. Si raccomanda il monitoraggio dei livelli di glicosidi sierici.
- Colestiramina: la concomitante somministrazione di ibuprofene e colestiramina può ridurre l'assorbimento dell'ibuprofene a livello del tratto gastrointestinale. Comunque la rilevanza clinica di tale interazione non è nota.
- Ciclosporine: la somministrazione concomitante di ciclosporina e di alcuni FANS causa un aumentato rischio di danno renale. Questo effetto non può essere escluso per la combinazione di ciclosporina e ibuprofene.
- Estratti vegetali: il Ginkgo Biloba può aumentare il rischio di sanguinamento se assunto in associazione a FANS.
- Mifepristone: a causa delle proprietà anti-prostaglandiniche dei FANS, il loro utilizzo dopo la somministrazione di mifepristone può teoricamente determinare una diminuzione nell'efficacia del medicinale. L'evidenza limitata suggerisce che la co-somministrazione di FANS e prostaglandine nello stesso giorno non influenza negativamente gli effetti del mifepristone o della prostaglandina sulla maturazione cervicale o sulla contrattilità uterina e non riduce l'efficacia clinica del medicinale sull'interruzione di gravidanza. I FANS non devono essere somministrati negli 8-12 giorni successivi all'assunzione di mifepristone poiché possono ridurne l'efficacia.
- Antibiotici chinolonici: i pazienti che assumono FANS e chinoloni possono avere un aumentato rischio di sviluppare convulsioni.
- Antidiabetici: è possibile un aumento dell'effetto ipoglicemizzante delle sulfaniluree. Nel caso di trattamento simultaneo, si raccomanda il monitoraggio dei livelli di glucosio nel sangue.
- Tacrolimus: la co-somministrazione di FANS e tacrolimus può determinare un aumento del rischio di nefrotossicità.
- Zidovudina: ci sono evidenze di un aumentato rischio di ematrosi e di ematoma in pazienti emofilici HIV positivi in contemporaneo trattamento con Zidovudina ed altri FANS. Si raccomanda un esame ematologico 1-2 settimane dopo l'inizio del trattamento.
- Diuretici risparmiatori di potassio: la somministrazione concomitante può portare ad iperpotassiemia
- Inibitori del CYP2C9: la somministrazione concomitante di ibuprofene e inibitori del CYP2C9 può rallentare l'eliminazione dell'ibuprofene (substrato del CYP2C9) determinando un aumento dell'esposizione all'ibuprofene. In uno studio con voriconazolo e fluconazolo (inibitori del CYP2C9), è stata osservata una aumentata esposizione al S(+)-ibuprofene da approssimativamente l'80% al 100%. Si deve prendere in considerazione la riduzione della dose di ibuprofene nei casi di co-somministrazione con inibitori forti del CYP2C9.

- Alcol, bifosfonati e oxpentifillina (pentoxifylline): possono potenziare gli effetti collaterali gastrointestinali e il rischio di sanguinamento e ulcera.
- Baclofene: elevata tossicità del baclofene.
- Antivirali, come ritonavir: possibile aumento della concentrazione dei FANS;
- Citotossici, come metotressato: riduzione dell'escrezione (aumentato rischio di tossicità);
- Uricosurici, come probenecid e sulfipirazone: rallentano l'escrezione dei FANS (aumento delle concentrazioni plasmatiche).

#### 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

##### Gravidanza

L'inibizione della sintesi di prostaglandine può interessare negativamente la gravidanza e/o lo sviluppo embrio/fetale.

Risultati di studi epidemiologici suggeriscono un aumentato rischio di aborto e di malformazione cardiaca e di gastroschisi dopo l'uso di un inibitore della sintesi delle prostaglandine nelle prime fasi della gravidanza. Il rischio assoluto di malformazioni cardiache aumentava da meno dell'1% fino a circa l'1,5%. Si ritiene che il rischio aumenti con la dose e la durata della terapia. Negli animali, la somministrazione di inibitori della sintesi di prostaglandine ha mostrato di provocare un aumento della perdita di pre e post-impianto e di mortalità embrionaria-fetale.

Inoltre, un aumento di incidenza di varie malformazioni, inclusa quella cardiovascolare, è stato riportato in animali a cui erano stati somministrati inibitori di sintesi delle prostaglandine durante il periodo organogenetico. A partire dalla 20<sup>a</sup> settimana di gravidanza, l'uso di ibuprofene potrebbe causare oligoidramnios derivante da disfunzione renale fetale. Questa condizione potrebbe verificarsi poco dopo l'inizio del trattamento ed è in genere reversibile con l'interruzione del trattamento. Inoltre, in seguito al trattamento nel secondo trimestre, sono stati segnalati casi di costrizione del dotto arterioso, la maggior parte dei quali si è risolta dopo la sospensione del trattamento.

Pertanto, durante il primo e il secondo trimestre di gravidanza, BRUFEN non deve essere somministrato se non in casi strettamente necessari.

Se BRUFEN è usato da una donna in attesa di concepimento o durante il primo e secondo trimestre di gravidanza, la dose e la durata del trattamento devono essere mantenute le più basse possibili. In seguito all'esposizione a ibuprofene per diversi giorni dalla 20<sup>a</sup> settimana di gestazione in poi, dovrebbe essere considerato un monitoraggio antenatale per l'oligoidramnios e la costrizione del dotto arterioso. L'ibuprofene deve essere interrotto se si riscontra oligoidramnios o costrizione del dotto arterioso.

Durante il terzo trimestre di gravidanza, tutti gli inibitori della sintesi di prostaglandine possono esporre il feto a:

- tossicità cardiopolmonare (prematuro costrizione/chiusura ~~prematuro~~ del dotto arterioso e ipertensione polmonare);
- disfunzione renale- (vedere sopra);

la madre e il neonato, alla fine della gravidanza, a:

- possibile prolungamento del tempo di sanguinamento, ed effetto antiaggregante che può occorrere anche a dosi molto basse;
- inibizione delle contrazioni uterine risultanti in ritardo o prolungamento del travaglio.

Conseguentemente BRUFEN è controindicato durante il terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 5.3).

##### Allattamento

Ibuprofene viene escreto nel latte materno: alle dosi terapeutiche durante il trattamento a breve termine il rischio di influenza sul neonato sembra improbabile, mentre in caso di trattamento a lungo

termine dovrebbe essere considerato lo svezzamento precoce. I FANS, se possibile, devono essere evitati durante l'allattamento materno.

### Fertilità

L'uso di ibuprofene può compromettere la fertilità femminile e non è raccomandato nelle donne in attesa di concepimento. È stato evidenziato che i farmaci che inibiscono la ciclossigenasi/sintesi delle prostaglandine possono causare una compromissione della fertilità femminile a causa di un effetto sull'ovulazione. Questo effetto è reversibile con la sospensione del trattamento. Nelle donne che hanno difficoltà a concepire o che sono oggetto di indagine sulla infertilità, si deve considerare l'interruzione del trattamento con ibuprofene.

## **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Durante il trattamento con ibuprofene, i tempi di reazione dei pazienti possono essere alterati causa della possibile insorgenza di effetti indesiderati quali ad esempio cefalea, sonnolenza, vertigini, capogiri, affaticamento e disturbi della vista. Ciò deve essere preso in considerazione quando si richiede una maggiore vigilanza come ad esempio durante la guida di veicoli e l'uso di macchinari. Questo è particolarmente importante durante l'assunzione concomitante di alcol.

## **4.8 Effetti indesiderati**

Gli effetti indesiderati osservati con ibuprofene sono generalmente comuni agli altri analgesici, antipiretici, antinfiammatori non-steroidi.

### Patologie gastrointestinali

Gli eventi avversi più comunemente osservati sono di natura gastrointestinale. Possono verificarsi ulcere peptiche, perforazione o emorragia gastrointestinale, a volte fatale, particolarmente negli anziani (vedere paragrafo 4.4). La perforazione gastrointestinale con l'uso di ibuprofene è stata osservata raramente.

Dopo somministrazione di BRUFEN sono stati riportati: nausea, vomito, diarrea, flatulenza, costipazione, dispepsia, dolore epigastrico, pirosi gastrica, dolore addominale, melena, ematemesi, stomatiti ulcerative, esacerbazione di colite e morbo di Crohn (vedere paragrafo 4.4).

Non comune: gastrite.

Molto raro: pancreatite.

### Disturbi del sistema immunitario

In seguito a trattamento con FANS sono state riportate reazioni di ipersensibilità. Queste possono consistere di

- a) reazione allergica non-specifica e raramente anafilassi,
- b) non comune: reazioni a carico del tratto respiratorio comprendenti asma, anche grave, broncospasmo o dispnea,
- c) diversi disturbi comuni a carico della cute, quali rash di vario tipo, non comuni quali prurito, orticaria, porpora, angioedema e, molto raramente, dermatiti esfoliative e bollose (inclusi sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi tossica epidermica ed eritema multiforme).

Inoltre è stata riportata raramente anche la sindrome lupus eritematoso.

### Patologie cardiache e vascolari

In associazione a trattamento con FANS sono stati riportati edema, affaticamento, ipertensione e insufficienza cardiaca.

Studi clinici suggeriscono che l'uso di ibuprofene, specialmente ad alte dosi (2400 mg/die), può essere associato ad un modesto aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (p.es. infarto del miocardio o ictus) (vedere paragrafo 4.4).

Molto rari: palpitazioni, insufficienza cardiaca, infarto del miocardio, edema polmonare acuto, edema, ipertensione.

Altri eventi avversi riportati con minore frequenza e per i quali non è stata necessariamente stabilita una causalità includono:

#### Patologie del sistema emolinfopoietico

Rari: leucopenia, trombocitopenia, neutropenia, agranulocitosi, anemia aplastica e anemia emolitica.

#### Disturbi psichiatrici

Non comuni: insonnia, ansietà.

Rari: depressione, stato confusionale.

Allucinazioni.

#### Patologie del sistema nervoso

Comuni: mal di testa, capogiro.

Non comuni: parestesia, sonnolenza.

Rari: neurite ottica, meningite asettica.

#### Infezioni e infestazioni

Rinite e meningite asettica (specialmente in pazienti con preesistenti disturbi autoimmuni, come lupus eritematoso sistemico e connettivite mista) con sintomi di rigidità nucale, mal di testa, nausea, vomito, febbre o disorientamento (vedere paragrafo 4.4). È stata descritta l'esacerbazione di infiammazioni infezione-correlate (ad es. sviluppo di fascite necrotizzante).

Non comuni: rinite.

Raro: meningite asettica.

#### Patologie dell'apparato respiratorio

Non comuni: broncospasmo, dispnea, apnea.

#### Patologie dell'occhio

Non comuni: disturbi visivi.

Rari casi di alterazione oculare con conseguenti disturbi visivi, neuropatia ottica tossica.

#### Patologie dell'orecchio e del labirinto

Non comune: udito compromesso, tinnito, vertigine.

#### Patologie epatobiliari:

Non comuni: epatite e ittero, funzione epatica alterata.

Molto rara: insufficienza epatica.

#### Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Reazioni bollose, incluse sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi tossica epidermica (molto rara), e reazioni di fotosensibilità (non comune). In casi eccezionali, gravi infezioni della pelle e complicazioni dei tessuti molli possono verificarsi durante l'infezione da varicella (vedere "Infezioni e infestazioni" e paragrafo 4.4).

Non nota: reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (sindrome DRESS) e pustolosi esantematica acuta generalizzata (PEAG)

#### Patologie renali e urinarie

Non comuni: danno della funzione renale e nefropatia tossica in varie forme, incluse nefrite interstiziale, sindrome nefrotica ed insufficienza renale.

#### Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Malessere.

Comune: affaticamento.

Raro: edema.

Le seguenti reazioni avverse possibilmente correlate all'ibuprofene sono presentate secondo la convenzione di frequenza MedDRA e classificazione per sistemi e organi. I gruppi di frequenza sono classificati secondo le seguenti convenzioni: molto comune ( $\geq 1/10$ ), Comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), Non

comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), Raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ ) e Non noto (che non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

<b>Classe organo-sistemica</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Reazione avversa</b>
<b>Infezioni e infestazioni</b>	Non comune	Rinite
	Raro	Meningite asettica (vedere paragrafo 4.4).
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>	Raro	Leucopenia, trombocitopenia, neutropenia, agranulocitosi, anemia aplastica e anemia emolitica.
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>	Non comune	Ipersensibilità
	Raro	Reazione anafilattica
<b>Disturbi psichiatrici</b>	Non comune	Insomnia, ansietà.
	Raro	Depressione, stato confusionale.
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	Comune	Mal di testa, capogiro.
	Non comune	Parestesia, sonnolenza.
	Raro	Neurite ottica
<b>Patologie dell'occhio</b>	Non comune	Disturbi visivi
	Raro	Neuropatia ottica tossica.
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>	Non comune	Udito compromesso, tinnito, vertigine.
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	Non comune	Asma, broncospasmo, dispnea.
<b>Patologie gastrointestinali</b>	Comune	Dispepsia, diarrea, nausea, vomito, dolore addominale, flatulenza, costipazione, melena, ematemesi, emorragia gastrointestinale.
	Non comune	Gastrite, ulcera duodenale, ulcera gastrica, ulcerazione della bocca, perforazione gastrointestinale.
	Molto raro	Pancreatite;
	Non noto	Esacerbazione di colite e morbo di Crohn.
<b>Patologie epatobiliari</b>	Non comune	Epatite, ittero, funzionalità epatica anormale.
	Molto raro	Insufficienza epatica
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	Comune	Rash
	Non comune	Orticaria, prurito, porpora, angioedema, reazione di fotosensibilità.
	Molto raro	Gravi forme di reazioni cutanee (ad esempio Eritema multiforme, reazioni bollose tra cui sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi tossica epidermica).
	Non noto	Reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (sindrome DRESS) Pustolosi esantematica acuta

		generalizzata (PEAG)
<b>Patologie renali e urinarie</b>	Non comune	Nefrotossicità in varie forme, ad es. nefrite tubulo-interstiziale, sindrome nefrotica e insufficienza renale.
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	Comune	Fatica
	Raro	Edema
<b>Patologie cardiache</b>	Molto raro	Insufficienza cardiaca, infarto del miocardio (vedere paragrafo 4.4)
<b>Patologie vascolari</b>	Molto raro	Iperensione

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

#### **4.9 Sovradosaggio**

##### *Tossicità*

I segni e i sintomi di tossicità non sono stati generalmente osservati a dosi inferiori a 100 mg/kg nei bambini o negli adulti. Comunque, in alcuni casi potrebbe essere necessario un trattamento di supporto. Si è osservato che i bambini manifestano segni e sintomi di tossicità dopo ingestione di ibuprofene a dosi di 400 mg/kg o maggiori.

##### *Sintomi*

La maggior parte dei pazienti che hanno ingerito quantitativi significativi di ibuprofene manifesteranno i sintomi entro 4-6 ore.

I sintomi di sovradosaggio più comunemente riportati comprendono: nausea, vomito, dolore addominale, letargia e sonnolenza.

Gli effetti sul sistema nervoso centrale (SNC) includono mal di testa, tinnito, vertigini, convulsioni e perdita della coscienza.

Raramente sono stati anche riportati nistagmo, ipotermia, effetti renali, sanguinamento gastrointestinale, coma, apnea, diarrea e depressione del SNC e dell'apparato respiratorio.

Sono stati riportati disorientamento, stato di eccitazione, svenimento e tossicità cardiovascolare comprendente ipotensione, bradicardia e tachicardia. Nei casi di sovradosaggio significativo sono possibili insufficienza renale e danno epatico. In casi di avvelenamento grave, è possibile che si verifichi acidosi metabolica.

~~In casi di avvelenamento grave, è possibile che si verifichi acidosi metabolica e un prolungamento del tempo di protrombina (INR), probabilmente causato da un'interferenza con l'azione dei fattori della coagulazione presenti in circolo. In soggetti asmatici si può verificare un'esacerbazione dei sintomi della malattia.~~

##### *Trattamento*

Non esiste un antidoto specifico per il sovradosaggio di ibuprofene.

In caso di sovradosaggio è pertanto indicato un trattamento sintomatico e di supporto. Particolare attenzione è dovuta al controllo della pressione arteriosa, dell'equilibrio acido-base e di eventuali sanguinamenti gastrointestinali.

Entro un'ora dall'ingestione di una quantità potenzialmente tossica deve essere considerata la somministrazione di carbone attivo. In alternativa, nell'adulto, entro un'ora dall'ingestione di una overdose potenzialmente pericolosa per la vita deve essere presa in considerazione la lavanda gastrica.

Deve essere assicurata una diuresi adeguata e le funzioni renale ed epatica devono essere strettamente monitorate.

Il paziente deve rimanere sotto osservazione per almeno quattro ore successivamente all'ingestione di una quantità di farmaco potenzialmente tossica.

L'eventuale comparsa di convulsioni frequenti o prolungate deve essere trattata con diazepam per via endovenosa. In rapporto alle condizioni cliniche del paziente possono essere necessarie altre misure di supporto.

Per maggiori informazioni, contattare il locale centro antiveleni.

## **5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmaco-terapeutica: farmaci antinfiammatori e antireumatici non steroidei – derivati dell'acido propionico, codice ATC: M01AE01

Ibuprofene è un analgesico-antinfiammatorio di sintesi, dotato inoltre di spiccata attività antipiretica. Chimicamente è il capostipite dei derivati fenilpropionici. L'attività analgesica è di tipo non narcotico ed è 8-30 volte superiore a quella dell'acido acetilsalicilico.

Ibuprofene è un potente inibitore della sintesi prostaglandinica ed esercita la sua attività inibendone la sintesi a livello periferico.

Dati sperimentali suggeriscono che l'ibuprofene può inibire competitivamente l'effetto dell'acido acetilsalicilico a basse dosi sull'aggregazione piastrinica quando i due farmaci sono somministrati contemporaneamente. In alcuni studi di farmacodinamica, dopo la somministrazione di singole dosi di 400 mg di ibuprofene assunto entro 8 ore prima o entro 30 minuti dopo la somministrazione di acido acetilsalicilico a rilascio immediato (81 mg), si è verificata una diminuzione dell'effetto dell'acido acetilsalicilico sulla formazione di trombociti e sull'aggregazione piastrinica. Sebbene vi siano incertezze riguardanti l'estrapolazione di questi dati alla situazione clinica, non si può escludere la possibilità che l'uso regolare, a lungo termine di ibuprofene possa ridurre l'effetto cardioprotettivo dell'acido acetilsalicilico a basse dosi. Nessun effetto clinico rilevante è considerato probabile in seguito a un uso occasionale di ibuprofene (vedere paragrafo 4.5).

### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Ibuprofene è ben assorbito dopo somministrazione orale e rettale; assunto a stomaco vuoto produce nell'uomo livelli serici massimi dopo circa 45 minuti. La somministrazione di pari dosi precedute da ingestione di cibo ha rivelato un assorbimento più lento e il raggiungimento dei livelli massimi in un periodo di tempo compreso entro un minimo di un'ora e mezza e un massimo di tre ore.

L'emivita plasmatica della molecola è di circa due ore. L'ibuprofene è metabolizzato nel fegato in due metaboliti inattivi e questi, unitamente all'ibuprofene immodificato, vengono escreti dal rene sia come tali che coniugati. L'escrezione è rapida e i livelli serici non mostrano segni di accumulo. Il 44% di una dose di ibuprofene viene recuperata nelle urine sotto forma di due metaboliti farmacologicamente inerti e il 20% sotto forma di farmaco come tale.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

La DL<sub>50</sub> nel topo albino è di 800 mg/kg per os; mentre nel ratto, sempre per os, è di 1600 mg/kg. La somministrazione di FANS a ratte gravide può determinare restrizione del dotto arterioso fetale.

Negli esperimenti sugli animali la tossicità cronica e subcronica dell'ibuprofene si è principalmente manifestata sotto forma di lesioni ed ulcerazioni del tratto gastrointestinale. Studi *in vitro* ed *in vivo* non hanno dato rilevanza clinica del potenziale mutageno dell'ibuprofene. In studi su ratti e topi non è comparsa evidenza degli effetti carcinogeni dell'ibuprofene.

L'ibuprofene porta ad inibizione dell'ovulazione nei conigli, così come disturbo dell'impianto in varie specie animali (conigli, ratti, topi). Ricerche sperimentali hanno dimostrato che l'ibuprofene passa attraverso la placenta; con dosi tossiche per la madre, è stato osservato un aumento dell'incidenza di malformazioni (es. difetti del setto ventricolare).

Non vi sono ulteriori informazioni su dati preclinici oltre a quelle già riportate in altre parti di questo Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (vedere paragrafo 4.6).

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

**Metilparaidrossibenzoato, propilparaidrossibenzoato**, acido citrico monoidrato, glicerolo, **sorbitolo liquido, saccarosio, sodio benzoato (E211), giallo arancio (E 110)**, essenza di arancio D717 BBA, polisorbato 80, polvere di Agar, acqua depurata.

### 6.2 Incompatibilità

Non note.

### 6.3 Periodo di validità

1 anno

Validità dopo prima apertura: 6 mesi.

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore a 25°C.

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone multidose da 100 ml in PET contenente Sospensione orale, 20 mg/ml e munito di siringa dosatrice da 5 ml in polipropilene.

Flacone multidose da 200 ml in PET contenente Sospensione orale, 20 mg/ml e munito di siringa dosatrice da 5 ml in polipropilene

### 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mylan Italia S.r.l  
Via Vittor Pisani 20  
20124 Milano

## 8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

BRUFEN 20 mg/ml Sospensione orale

20 mg/ml sospensione orale in flacone da 100 ml

20 mg/ml sospensione orale in flacone da 200 ml

AIC n. 022593228

AIC n. 022593230

**9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 22.05.2012

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**