

Transarterial chemoembolisation for hepatoblastoma

Chemoembolizzazione transarteriosa in un caso di epatoblastoma

A. DI CATALDO, F. DI BENEDETTO¹, G. BERTUNA, F. SCALISI², G. PETRILLO³
 Departments of Paediatric Haematology and Oncology, University of Catania, Catania; ³ Radiology, University of Catania, Catania; ² Pediatric Surgery, University of Catania, Catania; ¹ Liver and Multiorgan Transplant Unit, University of Modena and Reggio Emilia, Modena, Italy

Summary

The case reported is of a 13-month-old baby boy with hepatoblastoma which became resectable after chemotherapy but surgery had to be postponed. Alphafetoprotein increased and transarterial chemoembolisation was safely performed, followed by resection. He remains in remission 40 months later. Chemoembolisation is a feasible procedure even in very young patients with hepatoblastoma.

Riassunto

Riportiamo il caso di un bambino di 13 mesi con epatoblastoma. Dopo chemioterapia, il tumore divenne operabile ma non fu possibile procedere subito con l'intervento, l'alfafetoproteina aumentò e fu effettuata una chemoembolizzazione transarteriosa senza complicanze, seguita dalla resezione del tumore. A quaranta mesi dall'intervento il bambino mantiene la remissione. La chemoembolizzazione è una procedura possibile anche in bambini molto piccoli con epatoblastoma.

Key words

Alphafetoprotein •
 Chemotherapy • Child •
 Hepatoblastoma • Transarterial
 chemoembolisation

Parole chiave

Alfafetoproteina • Chemioterapia
 • Bambino • Epatoblastoma •
 Chemoembolizzazione
 transarteriosa

Submitted: August 30, 2007
 Accepted: January 24, 2008

Correspondence:
 Prof. Andrea Di Cataldo
 Dpt. Ematologia ed Oncologia
 Pediatrica
 Università di Catania
 via Santa Sofia 78
 95123 Catania, Italy
 Tel. +39 095 3782429
 Fax +39 095 222532
 E-mail: adicata@unict.it

Introduction

Neoadjuvant chemotherapy, particularly in cases of unresectable tumours, has significantly improved the prognosis for children with hepatoblastoma^{1,2}. In fact, complete tumour resection only gives a realistic hope of cure to these patients. A good response to chemotherapy is normally characterised by a progressive decrease in tumour volume and in serum alphafetoprotein (AFP) level. Review of the patients enrolled in the two consecutive trials SIOPEL 1 and SIOPEL 2 by the International Childhood Liver Tumour Strategy Group, otherwise known with the acronym SIOPEL, between 1990 and 1998, showed that of the 13 patients who, after an initial decline in response to chemotherapy, had a subsequent increase in AFP just before surgery, two subsequently relapsed (Perilongo G, unpublished data). Transarterial chemoembolisation (TACE) was used in unresectable cases to shrink tumour volume in order to obtain resectability or suitable conditions for liver transplantation³⁻⁶. Here-with, personal experience is reported with the use of TACE in a child presenting this particular AFP behaviour.

Case report

This case refers to a 13-month child with a hepatoblastoma occupying the entire right portion of the liver (Fig. 1). No pulmonary metastases were found at computed tomography (CT) scan. At diagnosis, serum AFP level was higher than 100,000 µg/l, the maximum value definable by our laboratory. A Tru cut biopsy confirmed the clinical suspicion of hepatoblastoma.

Fig. 1. CT scan showing heterogeneous hypervascular hepatic mass involving VI and part of V and VII segments.



Following informed consent from the parents, chemotherapy according to the SIOPEL 3 protocol² was administered, initially based on cisplatin alone, followed by 3 courses of cisplatin and doxorubicin. The child responded positively, both in terms of AFP value, which dropped to 10,300 $\mu\text{g/l}$, and tumour volume. A few days later an increase in AFP to 49,000 $\mu\text{g/l}$ was found, and even though the CT scan did not reveal any tumour progression, either local or metastatic, this increase in AFP was considered as a possible early sign of progression and, consequently, surgical resection of the tumour was rapidly required. However, due to technical reasons the operating theatre was unavailable for the following two weeks, nor was it possible to perform surgery in another hospital. We feared that this loss of time could compromise the prognosis, and decided to perform a selective right hepatic TACE, instead of another cycle of systemic chemotherapy in order to avoid toxicity. Diagnostic angiography (Fig. 2), chemoinfusion and embolisation were performed on a Philips Integris Allura Monoplane (Eindhoven, The Nether-

Fig. 2. Selective angiography of hepatic artery. Tumour is clearly supplied by branches of right hepatic artery.



Fig. 3. Angiogram at time of a mixed injection of Lipiodol® and doxorubicin in right hepatic artery.



lands). The right common femoral artery was cannulated using the Seldinger technique, and a mixture of 4 ml of Lipiodol® (Guerbet, Genoa, Italy) and 5 mg of doxorubicin was injected into the right hepatic artery (Fig. 3). Two days later, CT scan showed a more hyperdense mass, and no residual of Lipiodol® in the cholecystis. No complications were registered. One week later, the AFP level was 32,500 $\mu\text{g/l}$, and right hepatectomy was performed. The histological report confirmed that the tumour was a hepatoblastoma without vascular invasion and that the resection was microscopically complete. In the following 3 months, AFP decreased progressively reaching 2 $\mu\text{g/l}$, and the child remains in complete remission 40 months after the exeresis.

Discussion

The Childhood Liver Tumour Strategy Group of the International Society of Paediatric Oncology (SIOPEL) produced a few consecutive prospective clinical trials aimed at improving the survival of children with hepatoblastoma, limiting the toxicity of treatment². The strategy of these studies is based upon pre-operative chemotherapy, followed by complete exeresis of the tumour. The exeresis of the tumour has proven to be necessary to give a chance of cure to these children. In cases of tumours not or doubtfully resectable at diagnosis, resectability could be achieved if chemotherapy makes sure that the portion of tumour-free liver is sufficient to work as a whole. A good response to chemotherapy, apart from the shrinking of the tumour, is normally accompanied by the reduction of the serum AFP level, a very sensitive index of tumour activity. Sometimes, after a progressive reduction of tumour volume and AFP levels, an increase in the latter may be registered, despite there being no sign of tumour progression, as in the case reported here. This is possible since the AFP level is a more sensitive parameter than imaging. The results of SIOPEL 1 and 2 studies show that in 13 patients AFP

was seen to display this kind of behaviour, rising just before surgery after a regular and progressive decrease (Perilongo, unpublished data). Of these 13 patients, 2 relapsed, and it was feared that a further delay in surgical exeresis could compromise the prognosis of these patients. Considering the difficulty in arranging the operation immediately, we decided to perform TACE. It has been reported that the effect of chemotherapy during TACE could be greater than that of systemic administration^{3 5 6 8 9}. In fact, TACE has been successfully used to reduce liver masses not responding to systemic chemotherapy. Another indication for TACE is the reduction of the tumour mass before liver transplantation⁸. SIOPEL protocols do not include TACE in the treatment of hepatoblastoma. This is probably due, in part, to the difficulty in applying TACE, in such small children, and to its possible complications⁹. TACE is an invasive technique with possible late effects. In small children, it requires general anaesthesia, the possible complications of which are well known; moreover, the very small diameter of

children's vessels demands a consistent experience to avoid perforation or dissection. Other serious complications could be pulmonary lipiodol embolism and a tumour lysis syndrome, the latter particularly in cases not yet treated with systemic chemotherapy. Despite these risks, we decided to perform TACE relying on the great skill of our radiologist in this field, and we did not register any late effect of the procedure. Thus we were able to demonstrate that even if, in our case, there was no strict indication for TACE, when indication is given, TACE can be performed also in very young children with hepatoblastoma.

Acknowledgements

Authors thank Ibiscus, Lega per la Ricerca ed il trattamento della leucemia e dei tumori del bambino, for economical support, Dr. Daniela Bonfiglio for precious assistance with English language, and Giuseppe Auteri for secretarial work.

References

- 1 Tashjian DB, Moriarty KP, Courtney RA, Bean MS, Steele DA. *Preoperative chemoembolisation for unresectable hepatoblastoma*. *Pediatr Surg Int* 2002;18:187-9.
- 2 Perilongo G, Shafford E, Maibach R, Aronson D, Brugières L, Brock P, et al. *Risk-adapted treatment for childhood hepatoblastoma: final report of the second study of the International Society of Paediatric Oncology - SIOPEL 2*. *Eur J Cancer* 2004;40:411-21.
- 3 Ohtsuka Y, Matsunaga T, Yoshida H, Kouchi K, Okada T, Ohnuma N. *Optimal strategy of preoperative transcatheter arterial chemoembolisation for hepatoblastoma*. *Surg Today* 2004;34:127-33.
- 4 Xianliang H, Jianhong L, Xuewu J, Zhongxian C. *Cure of hepatoblastoma with transcatheter arterial chemoembolisation*. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004;26:60-3.
- 5 Arcement CM, Towbin RB, Meza MP, Gerber DA, Kaye RD, Mazariegos GV, et al. *Intrahepatic chemoembolisation in unresectable paediatric liver malignancies*. *Pediatr Radiol* 2000;30:779-85.
- 6 Malogolowkin MH, Stanley P, Steele DA, Ortega JA. *Feasibility and toxicity of chemoembolization for children with liver tumours*. *J Clin Oncol* 2000;18:1279-84.
- 7 Aronson DC, Schnater JM, Staalman CR, Weverling GJ, Plaschkes J, Perilongo G, et al. *Predictive value of the pretreatment extent of disease system in hepatoblastoma: results from the International Society of Paediatric Oncology Liver Tumour Study Group SIOPEL-1 study*. *J Clin Oncol* 2005;23:1245-52.
- 8 Vogl TJ, Scheller A, Jacob U, Zangos S, Ahmed M, Nabil M. *Transarterial chemoembolisation in the treatment of hepatoblastoma in children*. *Eur Radiol* 2006;16:1393-6.
- 9 Czauderna P, Zbrzezniak G, Narozanski W, Korzon M, Wyszomirska M, Stoba C. *Preliminary experience with arterial chemoembolisation for hepatoblastoma and hepatocellular carcinoma in children*. *Pediatr Blood Cancer* 2006;46:825-8.

pubblicato in esclusiva per l'Italia

a cura di

PACINeditore
MEDICINA

Sesta edizione italiana

Traduzione curata da B.M. Assael

**XXVII Edizione
VI Edizione Italiana**

RED BOOK®

**2006
Rapporto del
Comitato
sulle Malattie
Infettive**

American Academy of Pediatrics
DEDICATO ALLA SALUTE DI TUTTI I BAMBINI™



PACINeditore
MEDICINA



REUMATOLOGIA PRATICA

Problematiche cliniche osteo-articolari. Rivista trimestrale - CROI, LIMAR SIMG e patrocinio FADOI



CONFINIA NEUROPSYCHIATRICA

Rivista semestrale - Società Italiana di Neurologia



ACTA OTORINOLARYNGOLOGICA ITALICA

Rivista bimestrale - Organo ufficiale della Società Italiana di Otorinolaringologia e Chirurgia Cervico-facciale



SOCIETÀ ITALIANA
DI GERONTOLOGIA

GIORNALE DI GERONTOLOGIA

Rivista bimestrale - Organo ufficiale della Società Italiana di Gerontologia e Geriatria



GIORNALE DI NEUROPSICHIATRIA DELL'ETÀ EVOLUTIVA

Rivista quadrimestrale - Organo ufficiale della Società Italiana di Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza



ITALIAN JOURNAL OF ALLERGY AND CLINICAL IMMUNOLOGY

Rivista trimestrale - Organo ufficiale della Società Italiana di Allergologia e Immunologia Clinica



GIORNALE ITALIANO DI MEDICINA SESSUALE E RIPRODUTTIVA

Rivista trimestrale - Organo ufficiale della Società Italiana di Andrologia



GIORNALE ITALIANO DI ORTOPEDIA E TRAUMATOLOGIA

Rivista bimestrale - Organo ufficiale della Società Italiana di Ortopedia e Traumatologia



HEROIN ADDICTION AND RELATED CLINICAL PROBLEMS

Rivista semestrale - Official Journal of the Europad - European Opiate Addiction Treatment Association



IL MEDICO PEDIATRA

Rivista bimestrale - Organo ufficiale della Federazione Italiana Medici Pediatri



ITALIAN JOURNAL OF PSYCHOPATHOLOGY

Rivista trimestrale - Organo ufficiale della Società Italiana di Psicopatologia



JOURNAL OF PREVENTIVE MEDICINE AND HYGIENE

Rivista quadrimestrale su argomenti attinenti l'igiene e la pediatria



MEDIA - AGGIORNAMENTO E FORMAZIONE IN DIABETOLOGIA E MALATTIE METABOLICHE

Rivista trimestrale - Patrocinata dall'Associazione Medici Diabetologi e dalla Società Italiana di Medicina Generale



PATHOLOGICA

Rivista bimestrale - Rivista della Società Italiana di Anatomia Patologica e Citopatologia Diagnostica



PROSPETTIVE IN PEDIATRIA

Rivista trimestrale su argomenti attinenti la neonatologia e la pediatria



RIVISTA DI IMMUNOLOGIA E ALLERGOLOGIA PEDIATRICA

Rivista quadrimestrale - Organo ufficiale della Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica



MEDICINA GENERALE

Rivista bimestrale - Organo ufficiale della Società Italiana di Medicina Generale



THE ITALIAN JOURNAL OF PEDIATRICS

Rivista bimestrale - Organo ufficiale della Società Italiana di Pediatria e delle Società affiliate



ACTA MYOLOGICA

Rivista quadrimestrale. Organo ufficiale della Mediterranean Society of Myology



AGGIORNAMENTI DI TERAPIA OFTALMOLOGICA

Rivista trimestrale su argomenti di Oftalmologia



CLINICAL AND EXPERIMENTAL RHEUMATOLOGY

Rivista bimestrale internazionale su argomenti attinenti la Reumatologia



INTERNAL MEDICINE CLINICAL AND LABORATORY

Rivista quadrimestrale su argomenti attinenti la medicina interna

MOVICOL[®] bambini

macrogol 3350 **più** elettroliti
(NaCl, NaHCO₃, KCl)

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE MOVICOL[®] Bambini Bustina 6,9 g, polvere per soluzione orale
2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA Ogni bustina di Movicol[®] Bambini contiene i seguenti principi attivi: Macrogol 3350 6,563 g, Sodio cloruro 175,4 mg, Sodio bicarbonato 89,3 mg, Potassio cloruro 23,3 mg. Il contenuto di ioni elettroliti per bustina, nella soluzione ricostituita di 62,5 ml è il seguente: Sodio 65 mmoli/l, Cloruro 53 mmoli/l, Bicarbonato 17 mmoli/l, Potassio 5,4 mmoli/l. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere il paragrafo 6.1.
3. FORMA FARMACEUTICA Polvere per soluzione orale. Polvere bianca scorrevole
4. INFORMAZIONI CLINICHE 4.1 Indicazioni terapeutiche Per il trattamento della stitichezza cronica nei bambini da 2 a 11 anni. Per il trattamento del fecaloma nei bambini dall'età di 5 anni, definito come stipsi refrattaria con carico fecale nel retto e/o nel colon.
4.2 Posologia e modo di somministrazione Stitichezza cronica La dose iniziale abituale nei bambini da 2 a 6 anni è di una bustina al giorno, e di due bustine al giorno nei bambini da 7 a 11 anni. La dose deve essere aumentata o diminuita in modo da consentire una evacuazione regolare di feci morbide. Se è necessario aumentare la dose, è meglio farlo ogni 2 giorni. La dose massima necessaria non supera normalmente le 4 bustine al giorno. Il trattamento dei bambini con stitichezza cronica deve durare per un periodo di tempo prolungato (almeno 6-12 mesi). Tuttavia, la sicurezza e l'efficienza di Movicol[®] Bambini è stata dimostrata solamente per un periodo fino a 3 mesi. Il trattamento deve essere interrotto gradualmente e ripreso se la stitichezza ricompare.
Fecaloma Un ciclo di trattamento del fecaloma con Movicol[®] Bambini fino a 7 giorni è il seguente: Schema di dosaggio giornaliero:

| Numero di bustine di Movicol [®] Bambini | | | | | | | |
|---|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| Età (anni) | Giorno 1 | Giorno 2 | Giorno 3 | Giorno 4 | Giorno 5 | Giorno 6 | Giorno 7 |
| 5-11 | 4 | 6 | 8 | 10 | 12 | 12 | 12 |

Il numero giornaliero di bustine deve essere assunto suddiviso in dosi, tutte consumate nell'arco di 12 ore. Lo schema di trattamento sopra indicato deve essere interrotto una volta che l'occlusione si sia risolta. Un indicatore di tale risoluzione è il passaggio di una grande quantità di feci. Dopo la risoluzione, si raccomanda di far seguire al bambino un appropriato programma di trattamento per l'intestino, per prevenire l'insorgenza di un nuovo fecaloma (il dosaggio per prevenire la recidiva del fecaloma è quello per i pazienti con stitichezza cronica; vedere sopra). L'uso di Movicol[®] Bambini non è raccomandato nei bambini al di sotto di cinque anni per il trattamento del fecaloma, o nei bambini al di sotto di due anni per il trattamento della stitichezza cronica. Per i pazienti al di sopra di 12 anni, si raccomanda l'uso di Movicol[®].
Pazienti con funzione cardiovascolare alterata: Non vi sono dati clinici per questo gruppo di pazienti. Movicol[®] Bambini non è quindi raccomandato per il trattamento del fecaloma nei bambini con funzione cardiovascolare alterata.
Pazienti con insufficienza renale: Non esistono dati clinici su questo gruppo di pazienti. Movicol[®] Bambini non è quindi raccomandato per il trattamento del fecaloma nei bambini con funzione renale compromessa.

Somministrazione Ogni bustina deve essere disciolta in 62,5 ml (un quarto di bicchiere) di acqua. Il corretto numero di bustine può essere ricostituito in anticipo e la soluzione conservata in frigorifero e coperta fino a 24 ore. Ad esempio, per il trattamento del fecaloma, 12 bustine possono essere disciolte in 750 ml di acqua.

4.3 Controindicazioni Perforazione o ostruzione intestinale dovuta a disordini strutturali o funzionali della parete intestinale, dell'ileo, a gravi patologie infiammatorie del tratto intestinale, come morbo di Crohn, colite ulcerosa e megacolon tossico. Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego La diagnosi del fecaloma/carico fecale nel retto deve essere confermata da un esame fisico o radiologico dell'addome e del retto. Raramente sono stati riportati sintomi indicanti scambi di fluidi/elettroliti, ad esempio edema, fiato corto, affaticamento, disidratazione e insufficienza cardiaca in adulti durante l'utilizzo di preparazioni contenenti macrogol. Se ciò si verifica, la somministrazione di Movicol[®] Bambini deve essere immediatamente interrotta, si devono misurare gli elettroliti e eventuali alterazioni devono essere trattate in modo appropriato. Quando questo medicinale viene usato in dosaggi elevati per trattare il fecaloma, deve essere somministrato con cautela nei pazienti con riflesso di deglutizione alterato, esofagite da reflusso o livelli di coscienza ridotti. La soluzione di Movicol[®] Bambini ricostituita non ha potere calorico.
4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione Medicinali solidi assunti entro un'ora dalla somministrazione di grandi volumi di preparazioni contenenti macrogol (come quelli utilizzati nel trattamento del fecaloma) possono essere eliminati dal tratto gastrointestinale e non assorbiti. Non sono state riportate interazioni cliniche con altri medicinali. Il macrogol aumenta la solubilità dei medicinali solubili in alcool e relativamente insolubili in acqua. Esiste quindi una possibilità teorica che l'assorbimento di tali medicinali possa essere temporaneamente alterato.

4.6 Gravidanza e allattamento Non vi sono dati riguardanti l'uso di Movicol[®] Bambini durante la gravidanza e l'allattamento e deve essere utilizzato solo se ritenuto essenziale dal medico.
4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari Movicol[®] Bambini non altera la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati La frequenza delle reazioni avverse elencate di seguito viene definita mediante la seguente convenzione: molto comune (>1/10); comune (>1/100, <1/10); non comune (>1/1.000, <1/100); raro (>1/10.000, <1/1.000) e molto raro (<1/10.000).
Stitichezza cronica *Patologie gastrointestinali:* Molto comune: dolore addominale, borborigmi, diarrea o perdita di feci, normalmente migliorano riducendo la dose. Comune: nausea, vomito di grado lieve, distensione addominale, flatulenza, infiammazione e irritazione perianale. *Disturbi del sistema immunitario:* Raro: reazioni allergiche
Fecaloma *Patologie gastrointestinali:* Molto comune: vomito di grado lieve, distensione e dolore addominale che sono attribuibili all'espansione del contenuto del tratto intestinale; infiammazione e irritazione perianale. Il vomito può essere risolto se la dose viene ridotta o ritardata. Comune: borborigmi, nausea e diarrea di grado lieve. *Disturbi del sistema immunitario:* Raro: reazioni allergiche

4.9 Sovradosaggio Dolore o distensione addominale di grado severo possono essere trattati mediante aspirazione nasogastrica. Ampie perdite di fluidi con diarrea o vomito possono richiedere la correzione delle alterazioni elettrolitiche.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE 5.1 Proprietà farmacodinamiche Gruppo farmacoterapeutico: lassativo ad azione osmotica. Codice ATC: A06AD06. Il macrogol 3350 esercita i suoi effetti in virtù della sua azione osmotica a livello intestinale, inducendo un effetto lassativo. Il macrogol 3350 aumenta il volume fecale e ciò provoca, attraverso il sistema neuromuscolare, motilità intestinale. La conseguenza fisiologica è un migliore avanzamento propulsivo nel colon di feci ammorbidite e una facilitazione della defecazione. Gli elettroliti associati a macrogol 3350 vengono scambiati attraverso la parete intestinale (mucosa) con gli elettroliti nel siero ed escreti con l'acqua fecale senza guadagno o perdita netta di sodio, potassio e acqua. Nel corso di uno studio in aperto con Movicol[®] nella stitichezza cronica, la frequenza di defecazione settimanale è risultata aumentata da 1,3 all'inizio dello studio a 6,7, 7,2 e 7,1 rispettivamente alle settimane 2, 4 e 12. In uno studio comparativo tra Movicol[®] e lattulosio come terapia di mantenimento dopo la risoluzione dell'ostruzione, la frequenza di defecazione nell'ultima visita è risultata essere 9,4 (SD 4,46) nel gruppo Movicol[®] contro 5,9 (SD 4,29). Nel gruppo con lattulosio, in 7 bambini (23%) si è verificata una recidiva in confronto a nessun bambino nel gruppo Movicol[®]. Per l'indicazione del fecaloma non sono stati condotti studi comparativi con altri trattamenti (ad es. clismi). In uno studio non comparativo su 63 bambini, Movicol[®] Bambini ha risolto il fecaloma nella maggior parte dei pazienti nell'arco di 3-7 giorni di trattamento. Nel gruppo di età 5-11 anni la media totale di bustine di Movicol[®] Bambini richiesta è stata di 47,2.

5.2 Proprietà farmacocinetiche Il macrogol 3350 transita immodificato lungo il tratto intestinale. Non viene praticamente assorbito nel tratto gastrointestinale. L'eventuale macrogol 3350 assorbito viene escreto con le urine.

5.3 Dati preclinici di sicurezza Gli studi preclinici dimostrano che il macrogol 3350 non ha una potenziale tossicità sistemica significativa, sebbene non siano stati eseguiti test sui suoi effetti sulla tossicità riproduttiva o sulla genotossicità. Non vi sono studi di tossicità a lungo termine o di carcinogenicità su animali con macrogol 3350, sebbene vi siano studi di tossicità in cui sono state somministrate per via orale alte dosi di macrogol ad alto peso molecolare che ne dimostrano la sicurezza alle dosi terapeutiche raccomandate.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE 6.1 Elenco degli eccipienti Acesulfame potassio (E950). Aroma di lime e limone* (*L'aroma di lime e limone è costituito dai seguenti ingredienti: gomma di acacia, maltodestrina, olio di lime, olio di limone, citrale, acido citrico e acqua)
6.2 Incompatibilità Nessuna nota.
6.3 Periodo di validità 3 anni. Soluzione ricostituita: 24 ore.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione Bustina: non conservare a temperatura superiore ai 25°C. Soluzione ricostituita: conservare in frigorifero (2°C-8°C), coperta.
6.5 Natura e contenuto del contenitore Bustina: laminato costituito da 4 strati: polietilene a bassa densità (LDPE), alluminio, LDPE e carta. Confezioni: scatole da 2, 6, 8, 10, 20, 30, 50, 60 e 100 bustine. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento La soluzione non utilizzata deve essere eliminata entro 24 ore.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO NORGINE ITALIA S.r.l. Via G. Fara, 35 - 20124 Milano

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO Movicol[®] bambini 6,9 g polvere per soluzione orale - 6 bustine AIC n. 029851058/M*
Movicol[®] bambini 6,9 g polvere per soluzione orale - 8 bustine AIC n. 029851060/M*
Movicol[®] bambini 6,9 g polvere per soluzione orale - 10 bustine AIC n. 029851072/M*
Movicol[®] bambini 6,9 g polvere per soluzione orale - 20 bustine AIC n. 029851084/M*
Movicol[®] bambini 6,9 g polvere per soluzione orale - 30 bustine AIC n. 029851096/M*
Movicol[®] bambini 6,9 g polvere per soluzione orale - 40 bustine AIC n. 029851108/M*
Movicol[®] bambini 6,9 g polvere per soluzione orale - 50 bustine AIC n. 029851110/M*
Movicol[®] bambini 6,9 g polvere per soluzione orale - 60 bustine AIC n. 029851122/M*
Movicol[®] bambini 6,9 g polvere per soluzione orale - 100 bustine AIC n. 029851134/M*
*confezioni non in commercio

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE Maggio 2007

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO Maggio 2007

Classificazione ai fini della fornitura: Classe C - RR: medicinale soggetto a prescrizione medica

Prezzo di vendita: €7,00

NUREFLEX[®] ibuprofene

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE NUREFLEX Bambini, 100mg/5ml sospensione orale gusto arancia. NUREFLEX Bambini, 100mg/5ml sospensione orale gusto fragola. **2 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA** Ogni ml di sospensione orale contiene 20 mg di ibuprofene. Per gli eccipienti, vedere paragrafo 6.1. **3 FORMA FARMACEUTICA** Sospensione orale. **4 INFORMAZIONI CLINICHE 4.1 Indicazioni terapeutiche** Trattamento della febbre e del dolore. Trattamento dei sintomi dell'artrite reumatoide giovanile. **4.2 Posologia e modo di somministrazione** La posologia è strutturata in base all'età ed al peso del soggetto da trattare. 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 sezione 4.4). Per somministrazione orale a lattanti e bambini di età compresa fra 3 mesi e 12 anni, mediante siringa dosatrice o cucchiaino dosatore forniti con il prodotto. La scala graduata presente sul corpo della siringa riporta in evidenza le tacche per i due diversi dosaggi: la tacca da 2,5 ml corrispondente a 50 mg di ibuprofene e la tacca da 5 ml corrispondente a 100 mg di ibuprofene. Il cucchiaino dosatore riporta due tacche per i due diversi dosaggi: la tacca da 2,5 ml corrispondente a 50 mg di ibuprofene e la tacca da 5 ml corrispondente a 100 mg di ibuprofene. Per il trattamento del dolore e della febbre la dose giornaliera di 20-30 mg/kg di peso corporeo può essere somministrata sulla base dello schema che segue.

| ETÀ | PESO Kg | POSOLOGIA | DOSE mg/kg (media) | DOSE GIORNALIERA mg/kg/giorno (media) |
|-----------------|---------|-----------------------------|--------------------|---------------------------------------|
| 3 mesi-6 mesi | 5,6-7,7 | 2,5ml 3 volte al dì (150mg) | 8,9-6,5 (7,7) | 26,7-19,5 (23,1) |
| 6 mesi-12 mesi | 7,8-10 | 2,5ml 3 volte al dì (150mg) | 6,4-5,0 (5,7) | 19,2-15,0 (17,1) |
| 1 anno-3 anni | 11-15 | 5ml 3 volte al dì (300mg) | 9,1-6,7 (7,9) | 27,3-20,1 (23,7) |
| 4 anni-6 anni | 16-20 | 7,5ml 3 volte al dì (450mg) | 9,4-7,5 (8,5) | 28,2-22,5 (25,4) |
| 7 anni-9 anni | 21-28 | 10ml 3 volte al dì (600mg) | 9,5-7,1 (8,3) | 28,5-21,3 (24,9) |
| 10 anni-12 anni | 29-40 | 15ml 3 volte al dì (900mg) | 10,3-7,5 (8,9) | 30,9-22,5 (26,7) |

L'azione del prodotto ha una durata fino a 8 ore, ma il medico potrà adottare, se necessario, intervalli più brevi, non superando comunque la dose giornaliera massima di 30 mg/kg. Per il trattamento sintomatico dell'artrite reumatoide giovanile la posologia giornaliera è di 30-40 mg/kg di peso corporeo suddivisi in 3 o 4 somministrazioni. Istruzioni per l'uso della siringa dosatrice: 1-Svitare il tappo spingendolo verso il basso e girandolo verso sinistra. 2-Introdurre a fondo la punta della siringa nel foro del sottotappo. 3-Agitare bene. 4-Capovolgere il flacone, quindi, tenendo saldamente la siringa, tirare delicatamente lo stantuffo verso il basso facendo defluire la sospensione nella siringa fino alla tacca corrispondente alla dose desiderata. 5-Rimettere il flacone in posizione verticale e rimuovere la siringa ruotandola delicatamente. 6-Introdurre la punta della siringa nella bocca del bambino, ed esercitare una lieve pressione sullo stantuffo per far defluire la sospensione. Dopo l'uso chiudere il flacone, avvitando il tappo e lavare la siringa con acqua calda. Lasciarla asciugare, tenendola fuori dalla portata e dalla vista dei bambini. **4.3 Controindicazioni** •ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti. •Bambini di età inferiore a 3 mesi o di peso inferiore a 5,6 Kg. Il medicinale è inoltre controindicato nei soggetti con ipersensibilità all'acido acetilsalicylico o ad altri analgesici, antipiretici, antinfiammatori non steroidei (FANS), in particolare quando l'ipersensibilità è associata a poliposi nasale e asma. •Ulcera peptica attiva. •Grave insufficienza renale od epatica. •Grave insufficienza cardiaca. •Storia di emorragia gastrointestinale o perforazione relativa a precedenti trattamenti o storia di emorragia / ulcera peptica ricorrente (due o più episodi distinti di dimostrata ulcerazione o sanguinamento). •Gravidanza e allattamento (vedere p. 4.6). **4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego** Gli effetti indesiderati possono essere minimizzati con l'uso della dose minima efficace per la durata di trattamento più breve possibile che occorre per controllare i sintomi (vedere sezione 4.2) e i paragrafi sottostanti sui rischi gastrointestinali e cardiovascolari. L'uso di Nureflex deve essere evitato in concomitanza di FANS, inclusi gli inibitori selettivi della COX-2. 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 tali reazioni dopo l'uso di altri analgesici, antipiretici, antinfiammatori non-steroidi e nei soggetti con iperreattività bronchiale (asma), poliposi nasale o precedenti episodi di angioedema (vedere "Controindicazioni" ed "Effetti indesiderati"). 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 emorragie gastrointestinali, ulcerazione e perforazione, che possono essere fatali. In pazienti anziani hanno un aumento della frequenza delle reazioni avverse ai FANS, specialmente emorragie e perforazioni gastrointestinali, che possono essere fatali (vedi sezione 4.2). Negli anziani e in pazienti con storia di ulcera, soprattutto se complicata da emorragia o perforazione (vedi sezione 4.3), il rischio di emorragia gastrointestinale, ulcerazione o perforazione è più alto con dosi aumentate di FANS. Questi pazienti devono iniziare il trattamento con la più bassa dose disponibile. L'uso concomitante di agenti proterici (misoprostolo o inibitori di pompa protonica) deve essere considerato per questi pazienti e anche per pazienti che assumono basse dosi di aspirina o altri farmaci che possono aumentare il rischio di eventi gastrointestinali (vedi sotto e sezione 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 farmaci concomitanti che potrebbero aumentare il rischio di ulcerazione o emorragia, come corticosteroidi orali, anticoagulanti come warfarin, inibitori selettivi del reuptake della serotonina o agenti antiaggreganti come l'aspirina (vedi sezione 4.5). Quando si verifica emorragia o ulcerazione gastrointestinale in pazienti che assumono Nureflex il trattamento deve essere sospeso. I FANS devono essere somministrati con cautela nei pazienti con una storia di malattia gastrointestinale (colite ulcerosa, morbo di Crohn) poiché tali condizioni possono essere esacerbate (vedi sezione 4.8). Gravi reazioni cutanee alcune delle quali fatali, inclusi dermatite esfoliativa, sindrome di Stevens-Johnson e Necrolisi Tossica Epidermica, sono state riportate molto raramente in associazione con l'uso dei FANS (vedi sezione 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. Nureflex deve essere interrotto alla prima comparsa di rash cutaneo, lesioni della mucosa o qualsiasi altro segno di ipersensibilità. L'uso di ibuprofene, di acido acetilsalicylico o di altri analgesici, antipiretici, antinfiammatori non-steroidi, richiede particolare cautela: • in caso di asma: possibile broncoconstrizione; • in presenza di difetti della coagulazione: riduzione della coagulabilità; • in presenza di malattie renali, cardiache o di ipertensione: possibile riduzione critica della funzione renale (specialmente negli anziani o 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. Inoltre, l'uso di ibuprofene, di acido acetilsalicylico o di altri analgesici, antipiretici, antinfiammatori non-steroidi, richiede adeguate precauzioni: • reidratare il soggetto prima dell'inizio e nel corso del trattamento in caso di disidratazione (ad esempio per febbre, vomito o diarrea); (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 o altre collagenopatie). **Effetti cardiovascolari e cerebrovascolari** Un adeguato monitoraggio ed opportune istruzioni sono necessarie nei pazienti con anemiosi positiva per ipertensione e/o insufficienza cardiaca congestizia da lieve a moderata poiché in associazione al trattamento con i FANS sono stati riscontrati ritenzione di liquidi ed edema. Studi clinici e dati epidemiologici suggeriscono che l'uso di ibuprofene, specialmente ad alti dosaggi (2400 mg/die) e per trattamenti di lunga durata, può essere associato ad un modesto aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (es. infarto del miocardio o ictus). In generale, gli stessi epidemiologici non suggeriscono che basse dosi di ibuprofene (es. ≤ 1200 mg/die) siano associate ad un aumentato rischio di infarto del miocardio. I pazienti con ipertensione non controllata, insufficienza cardiaca congestizia, cardiopatia ischemica accertata, malattia arteriosa periferica e/o malattia cerebrovascolare devono essere trattati con ibuprofene soltanto dopo attenta considerazione. Analoghe considerazioni devono essere effettuate prima di iniziare un trattamento di lunga durata in pazienti con fattori di rischio per eventi cardiovascolari (es. ipertensione, iperlipidemia, diabete mellito, fumo). Poiché questo medicinale contiene maltitolo, è controindicato nei pazienti con intolleranza ereditaria al fruttosio. **4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione** Le seguenti interazioni sono comuni all'ibuprofene, all'acido acetilsalicylico e agli altri analgesici, antipiretici, antinfiammatori non-steroidi (FANS): evitare l'uso contemporaneo di due o più analgesici, antipiretici, antinfiammatori non-steroidi: aumento del rischio di effetti indesiderati; corticosteroidi: aumento del rischio di ulcerazione o emorragia gastrointestinale (vedi sezione 4.4); antiaggreganti: possibile aumento del rischio di convulsioni indotte da cholinolici; anticoagulanti: i FANS possono aumentare gli effetti degli anticoagulanti, come il warfarin (vedi sezione 4.4); agenti antiaggreganti e inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRIs): aumento del rischio di emorragie gastrointestinali (vedi sezione 4.4); antiaggreganti: possibile aumento dell'effetto delle sulfaniluree; antivirali: ritonavir: possibile aumento della concentrazione dei FANS; ciclosporina: aumentato rischio di nefrotossicità; citostatici: metotressato: riduzione dell'escrezione (aumentato rischio di tossicità); litio: riduzione dell'escrezione (aumentato rischio di tossicità); tacrolimus: aumentato rischio di nefrotossicità; uricosurici: probenecid: rallenta l'escrezione dei FANS (aumento delle concentrazioni plasmatiche). Diuretici, ACE inibitori e Antagonisti dell'angiotensina II: I FANS possono ridurre l'effetto dei diuretici e di altri farmaci antipertensivi. In alcuni pazienti con funzione renale compromessa (per esempio pazienti disidratati o pazienti anziani con funzione renale compromessa) la co-somministrazione di un ACE inibitore o di un antagonista dell'angiotensina II e di agenti che inibiscono il sistema della ciclo-ossigenasi può portare a un ulteriore deterioramento della funzione renale, che comprende una possibile insufficienza renale acuta, generalmente reversibile. Queste interazioni devono essere considerate in pazienti che assumono NUREFLEX in concomitanza con ACE inibitori o antagonisti dell'angiotensina II. Quindi, la 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. **4.6 Gravidanza e allattamento** È improbabile che soggetti di età inferiore a 12 anni vadano incontro a gravidanza, o allattino al seno. Peraltro, in tali circostanze bisogna tenere presente le seguenti considerazioni. L'inibizione della sintesi di prostaglandine può interessare negativamente la gravidanza e/o lo sviluppo embrionale/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 di prostaglandine nelle prime fasi della gravidanza. Il rischio assoluto di malformazioni cardiache aumentava da meno dell'1% fino a circa l'1,5%. È stato ritenuto che il rischio aumenta 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-impian- to e di mortalità embrione-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. Durante il terzo trimestre di gravidanza, tutti gli inibitori della sintesi delle prostaglandine possono esporre il feto a: tossicità cardiopolmonare (con chiusura prematura del dotto arterioso e ipertensione polmonare); disfunzione renale che può progredire a insufficienza renale con oligo-urammi; la madre e il neonato, alla fine della gravidanza, a: possibile prolungamento del tempo di sanguinamento, un effetto antiaggregante che può occorrere anche a dosi molto basse; inibizione delle contrazioni uterine risultanti in ritardo o prolungamento del travaglio. **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari** Non pertinente, considerata l'età del paziente. **4.8 Effetti indesiderati** Gli effetti indesiderati osservati con ibuprofene sono generalmente comuni agli altri analgesici, antipiretici, antinfiammatori non-steroidi. **Reazioni di ipersensibilità** Raramente: reazioni anafilattoidi (gravi reazioni che possono comprendere: orticaria con o senza angioedema, dispnea (da ostruzione laringea o da broncospasmo), shock; sindrome caratterizzata da dolore addominale, febbre, brividi, nausea e vomito; broncospasmo (vedere "Controindicazioni") e "Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso"). **Effetti sull'apparato gastrointestinale** Gli eventi avversi più comunemente osservati sono di natura gastrointestinale. Possono verificarsi ulcere peptiche, perforazione o emorragia gastrointestinale, a volte fatale, in particolare negli anziani (vedi sezione 4.4). Dopo somministrazione di Nureflex sono stati riportati: nausea, vomito, diarrea, flatulenza, costipazione, dispnea, dolore addominale, melena, ematemesi, stomatiti ulcerative, esacerbazione di colite e morbo di Crohn (vedi sezione 4.4). Meno frequentemente sono state osservate gastriti. Dolore epigastrico, pirosi, gas. I disturbi gastrici possono essere ridotti assumendo il farmaco a stomaco pieno. Raramente: epatite, ittero, alterazione dei test della funzione epatica, pancreatite, duodenite, esofagite, sindrome epatrenale, necrosi epatica, insufficienza epatica. **Effetti sul sistema nervoso e gli organi di senso** Vertigine, cefalea, irritabilità, tinnito. Raramente: depressione, insonnia, difficoltà di concentrazione, labilità emotiva, sonnolenza, meningite asettica (vedere "Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso"), convulsioni, disturbi uditivi e visivi (vedere "Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso"). **Effetti sull'apparato respiratorio** Broncospasmo, dispnea, apnea. **Effetti sui cute e annessi** Reazioni bollose includenti sindrome di Stevens-Johnson e Necrolisi Tossica Epidermica (molto rare). Eruzioni cutanee (anche di tipo maculopapulare), prurito. Raramente: eruzioni vescicolo-bollose, orticaria, eritema multiforme, alopecia, dermatite esfoliativa, dermatite da fotosensibilità. **Effetti sul sangue** Raramente: neutropenia, agranulocitosi, anemia aplasica, anemia emolitica (possibile test di Coombs positivo), piastrinopenia (con o senza porpora), eosinofilia, riduzione di emoglobina e ematocrito, pancitopenia. **Effetti sul sistema endocrino e sul metabolismo** Riduzione dell'appetito. **Effetti sul sistema cardiovascolare** Edema, ipertensione e insufficienza cardiaca sono stati riportati in associazione al trattamento con FANS. Ritenzione di fluidi (generalmente risponde prontamente all'interruzione del trattamento) (vedere "Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso"). Raramente: accidenti cerebrovascolari, ipertensione, insufficienza cardiaca congestizia in soggetti con funzione cardiaca compromessa, palpitazioni. Studi clinici e dati epidemiologici suggeriscono che l'uso di ibuprofene, specialmente ad alti dosaggi (2400 mg/die) e per trattamenti di lunga durata, può essere associato ad un modesto aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (es. infarto del miocardio o ictus) (vedere sezione 4.4). **Effetti sui reni** Raramente: insufficienza renale acuta nei soggetti con preesistente significativa compromissione della funzione renale (vedere "Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso"), necrosi papillare, necrosi tubulare, glomerulonefrite, alterazione dei test della funzione renale, poliuria, cistite, ematuria. **Varie** Raramente: secchezza degli occhi e della bocca, ulcere gengivali, rinite. **4.9 Sovradosaggio** I sintomi più comuni sono: dolore addominale, nausea, vomito, letargia e sonnolenza. Meno frequentemente: cefalea, tinnito, depressione del sistema nervoso centrale e convulsioni. Raramente: acidosi metabolica, insufficienza renale acuta, apnea (specialmente nei bambini molto piccoli), ipotensione, bradicardia, tachicardia e fibrillazione atriale. Non esiste alcun antidoto dell'ibuprofene. Il trattamento consiste essenzialmente negli idonei interventi di supporto; particolare attenzione è dovuta al controllo della pressione arteriosa, dell'equilibrio acido-base e di eventuali sanguinamenti gastrointestinali. In caso di sovradosaggio acuto lo svuotamento gastrico (vomito o lavanda gastrica) è tanto più efficace quanto più precocemente è attuato; può inoltre essere utile la somministrazione di alcali e l'induzione della diuresi: l'ingestione di carbone attivo può contribuire a ridurre l'assorbimento del farmaco. **5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE 5.1 Proprietà farmacodinamiche** Categoria farmacoterapeutica: farmaci antinfiammatori/antireumatici non steroidei, derivati dell'acido propionico. Codice ATC: M01AD01. Ibuprofene è un analgesico-antinfiammatorio di sintesi, dotato di spiccata attività antipiretica. Chimicamente è il capostipite dei derivati fenil-propionici. L'attività analgesica è di tipo non narcotico. Ibuprofene è un potente inibitore della sintesi prostaglandinica ed esercita la sua attività inibendo la sintesi perifericamente. **5.2 Proprietà farmacocinetiche** Ibuprofene è ben assorbito dopo somministrazione orale: 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 ed il raggiungimento dei livelli massimi in un periodo di tempo compreso entro un minimo di un'ora e mezzo ed un massimo di 3 ore. L'ibuprofene si lega in larga misura alle proteine plasmatiche, si distribuisce a livello tissutale e nel liquido sinoviale. 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 immutato, vengono escreti dal rene sia come tali che coniugati. L'eliminazione dal rene è rapida e completa. **5.3 Dati preclinici di sicurezza** Le prove tossicologiche su diverse specie animali, per diverse vie di somministrazione, hanno dimostrato che ibuprofene è ben tollerato (la DL50 nel topo albino è di 800 mg/kg per os; mentre nel ratto, sempre per os, è di 1600 mg/kg); inoltre non è teratogeno. Va però notato che la somministrazione di FANS a ratte gravide può determinare restrizione del dotto arterioso fetale. **6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE 6.1 Elenco degli eccipienti** Nureflex Bambini 100mg/5ml sospensione orale gusto arancia Polisorbato 80, glicerina, sciroppo di maltitolo, saccarina sodica, acido citrico, sodio citrato, sodio cloruro, gomma di xanthan, sodio cloruro, aroma arancia, bromuro di domifene, acqua depurata. Nureflex Bambini 100mg/5ml sospensione orale gusto fragola Polisorbato 80, glicerina, sciroppo di maltitolo, saccarina sodica, acido citrico, sodio citrato, sodio cloruro, gomma di xanthan, sodio cloruro, aroma fragola, bromuro di domifene, acqua depurata. **6.2 Incompatibilità** Non pertinente. **6.3 Periodo di validità** 3 anni. Periodo di validità dopo la prima apertura: 6 mesi. **6.4 Speciali precauzioni per la conservazione** Nessuna particolare. **6.5 Natura e contenuto del contenitore** Nureflex Bambini 100mg/5ml sospensione orale gusto arancia Flacone color ambra in polietilene tereftalato (PET) con tappo e sottotappo in polietilene con chiusura a prova di bambino. Siringa dosatrice con corpo in polipropilene e stantuffo in polietilene o cucchiaino dosatore in polipropilene. **6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione** Nessuna particolare. **7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO** Reckitt Benckiser Healthcare International Ltd - 103-105 Bath Road, Slough, Berkshire, SL1 3UH (UK) Rappresentante per l'Italia: Reckitt Benckiser Healthcare (Italia) S.p.A. - via Lampedusa 11/A - 20141 Milano **NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO** NUREFLEX Bambini 100mg/5ml sosp. orale gusto arancia, flacone da 100 ml con siringa per somministrazione orale: A.I.C. n. 034102018 • NUREFLEX Bambini 100mg/5ml sosp. orale gusto arancia, flacone da 150 ml con siringa per somministrazione orale: A.I.C. n. 034102020 • NUREFLEX Bambini 100mg/5ml sosp. orale gusto fragola, flacone da 100 ml con siringa per somministrazione orale: A.I.C. n. 034102259 • NUREFLEX Bambini 100mg/5ml sosp. orale gusto fragola, flacone da 100 ml con cucchiaino dosatore: A.I.C. n. 034102246 • NUREFLEX Bambini 100mg/5ml sosp. orale gusto fragola, flacone da 150 ml con siringa per somministrazione orale: A.I.C. n. 034102261 • NUREFLEX Bambini 100mg/5ml sosp. orale gusto fragola, flacone da 150 ml con cucchiaino dosatore: A.I.C. n. 034102273 **9 DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE** Agosto 2000

dei (FANS): evitare l'uso contemporaneo di due o più analgesici, antipiretici, antinfiammatori non-steroidi: aumento del rischio di effetti indesiderati; corticosteroidi: aumento del rischio di ulcerazione o emorragia gastrointestinale (vedi sezione 4.4); antiaggreganti: possibile aumento del rischio di convulsioni indotte da cholinolici; anticoagulanti: i FANS possono aumentare gli effetti degli anticoagulanti, come il warfarin (vedi sezione 4.4); agenti antiaggreganti e inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRIs): aumento del rischio di emorragie gastrointestinali (vedi sezione 4.4); antiaggreganti: possibile aumento dell'effetto delle sulfaniluree; antivirali: ritonavir: possibile aumento della concentrazione dei FANS; ciclosporina: aumentato rischio di nefrotossicità; citostatici: metotressato: riduzione dell'escrezione (aumentato rischio di tossicità); litio: riduzione dell'escrezione (aumentato rischio di tossicità); tacrolimus: aumentato rischio di nefrotossicità; uricosurici: probenecid: rallenta l'escrezione dei FANS (aumento delle concentrazioni plasmatiche). Diuretici, ACE inibitori e Antagonisti dell'angiotensina II: I FANS possono ridurre l'effetto dei diuretici e di altri farmaci antipertensivi. In alcuni pazienti con funzione renale compromessa (per esempio pazienti disidratati o pazienti anziani con funzione renale compromessa) la co-somministrazione di un ACE inibitore o di un antagonista dell'angiotensina II e di agenti che inibiscono il sistema della ciclo-ossigenasi può portare a un ulteriore deterioramento della funzione renale, che comprende una possibile insufficienza renale acuta, generalmente reversibile. Queste interazioni devono essere considerate in pazienti che assumono NUREFLEX in concomitanza con ACE inibitori o antagonisti dell'angiotensina II. Quindi, la 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. **4.6 Gravidanza e allattamento** È improbabile che soggetti di età inferiore a 12 anni vadano incontro a gravidanza, o allattino al seno. Peraltro, in tali circostanze bisogna tenere presente le seguenti considerazioni. L'inibizione della sintesi di prostaglandine può interessare negativamente la gravidanza e/o lo sviluppo embrionale/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 di prostaglandine nelle prime fasi della gravidanza. Il rischio assoluto di malformazioni cardiache aumentava da meno dell'1% fino a circa l'1,5%. È stato ritenuto che il rischio aumenta 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-impian- to e di mortalità embrione-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. Durante il terzo trimestre di gravidanza, tutti gli inibitori della sintesi delle prostaglandine possono esporre il feto a: tossicità cardiopolmonare (con chiusura prematura del dotto arterioso e ipertensione polmonare); disfunzione renale che può progredire a insufficienza renale con oligo-urammi; la madre e il neonato, alla fine della gravidanza, a: possibile prolungamento del tempo di sanguinamento, un effetto antiaggregante che può occorrere anche a dosi molto basse; inibizione delle contrazioni uterine risultanti in ritardo o prolungamento del travaglio. **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari** Non pertinente, considerata l'età del paziente. **4.8 Effetti indesiderati** Gli effetti indesiderati osservati con ibuprofene sono generalmente comuni agli altri analgesici, antipiretici, antinfiammatori non-steroidi. **Reazioni di ipersensibilità** Raramente: reazioni anafilattoidi (gravi reazioni che possono comprendere: orticaria con o senza angioedema, dispnea (da ostruzione laringea o da broncospasmo), shock; sindrome caratterizzata da dolore addominale, febbre, brividi, nausea e vomito; broncospasmo (vedere "Controindicazioni") e "Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso"). **Effetti sull'apparato gastrointestinale** Gli eventi avversi più comunemente osservati sono di natura gastrointestinale. Possono verificarsi ulcere peptiche, perforazione o emorragia gastrointestinale, a volte fatale, in particolare negli anziani (vedi sezione 4.4). Dopo somministrazione di Nureflex sono stati riportati: nausea, vomito, diarrea, flatulenza, costipazione, dispnea, dolore addominale, melena, ematemesi, stomatiti ulcerative, esacerbazione di colite e morbo di Crohn (vedi sezione 4.4). Meno frequentemente sono state osservate gastriti. Dolore epigastrico, pirosi, gas. I disturbi gastrici possono essere ridotti assumendo il farmaco a stomaco pieno. Raramente: epatite, ittero, alterazione dei test della funzione epatica, pancreatite, duodenite, esofagite, sindrome epatrenale, necrosi epatica, insufficienza epatica. **Effetti sul sistema nervoso e gli organi di senso** Vertigine, cefalea, irritabilità, tinnito. Raramente: depressione, insonnia, difficoltà di concentrazione, labilità emotiva, sonnolenza, meningite asettica (vedere "Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso"), convulsioni, disturbi uditivi e visivi (vedere "Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso"). **Effetti sull'apparato respiratorio** Broncospasmo, dispnea, apnea. **Effetti sui cute e annessi** Reazioni bollose includenti sindrome di Stevens-Johnson e Necrolisi Tossica Epidermica (molto rare). Eruzioni cutanee (anche di tipo maculopapulare), prurito. Raramente: eruzioni vescicolo-bollose, orticaria, eritema multiforme, alopecia, dermatite esfoliativa, dermatite da fotosensibilità. **Effetti sul sangue** Raramente: neutropenia, agranulocitosi, anemia aplasica, anemia emolitica (possibile test di Coombs positivo), piastrinopenia (con o senza porpora), eosinofilia, riduzione di emoglobina e ematocrito, pancitopenia. **Effetti sul sistema endocrino e sul metabolismo** Riduzione dell'appetito. **Effetti sul sistema cardiovascolare** Edema, ipertensione e insufficienza cardiaca sono stati riportati in associazione al trattamento con FANS. Ritenzione di fluidi (generalmente risponde prontamente all'interruzione del trattamento) (vedere "Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso"). Raramente: accidenti cerebrovascolari, ipertensione, insufficienza cardiaca congestizia in soggetti con funzione cardiaca compromessa, palpitazioni. Studi clinici e dati epidemiologici suggeriscono che l'uso di ibuprofene, specialmente ad alti dosaggi (2400 mg/die) e per trattamenti di lunga durata, può essere associato ad un modesto aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (es. infarto del miocardio o ictus) (vedere sezione 4.4). **Effetti sui reni** Raramente: insufficienza renale acuta nei soggetti con preesistente significativa compromissione della funzione renale (vedere "Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso"), necrosi papillare, necrosi tubulare, glomerulonefrite, alterazione dei test della funzione renale, poliuria, cistite, ematuria. **Varie** Raramente: secchezza degli occhi e della bocca, ulcere gengivali, rinite. **4.9 Sovradosaggio** I sintomi più comuni sono: dolore addominale, nausea, vomito, letargia e sonnolenza. Meno frequentemente: cefalea, tinnito, depressione del sistema nervoso centrale e convulsioni. Raramente: acidosi metabolica, insufficienza renale acuta, apnea (specialmente nei bambini molto piccoli), ipotensione, bradicardia, tachicardia e fibrillazione atriale. Non esiste alcun antidoto dell'ibuprofene. Il trattamento consiste essenzialmente negli idonei interventi di supporto; particolare attenzione è dovuta al controllo della pressione arteriosa, dell'equilibrio acido-base e di eventuali sanguinamenti gastrointestinali. In caso di sovradosaggio acuto lo svuotamento gastrico (vomito o lavanda gastrica) è tanto più efficace quanto più precocemente è attuato; può inoltre essere utile la somministrazione di alcali e l'induzione della diuresi: l'ingestione di carbone attivo può contribuire a ridurre l'assorbimento del farmaco. **5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE 5.1 Proprietà farmacodinamiche** Categoria farmacoterapeutica: farmaci antinfiammatori/antireumatici non steroidei, derivati dell'acido propionico. Codice ATC: M01AD01. Ibuprofene è un analgesico-antinfiammatorio di sintesi, dotato di spiccata attività antipiretica. Chimicamente è il capostipite dei derivati fenil-propionici. L'attività analgesica è di tipo non narcotico. Ibuprofene è un potente inibitore della sintesi prostaglandinica ed esercita la sua attività inibendo la sintesi perifericamente. **5.2 Proprietà farmacocinetiche** Ibuprofene è ben assorbito dopo somministrazione orale: 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 ed il raggiungimento dei livelli massimi in un periodo di tempo compreso entro un minimo di un'ora e mezzo ed un massimo di 3 ore. L'ibuprofene si lega in larga misura alle proteine plasmatiche, si distribuisce a livello tissutale e nel liquido sinoviale. 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 immutato, vengono escreti dal rene sia come tali che coniugati. L'eliminazione dal rene è rapida e completa. **5.3 Dati preclinici di sicurezza** Le prove tossicologiche su diverse specie animali, per diverse vie di somministrazione, hanno dimostrato che ibuprofene è ben tollerato (la DL50 nel topo albino è di 800 mg/kg per os; mentre nel ratto, sempre per os, è di 1600 mg/kg); inoltre non è teratogeno. Va però notato che la somministrazione di FANS a ratte gravide può determinare restrizione del dotto arterioso fetale. **6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE 6.1 Elenco degli eccipienti** Nureflex Bambini 100mg/5ml sospensione orale gusto arancia Polisorbato 80, glicerina, sciroppo di maltitolo, saccarina sodica, acido citrico, sodio citrato, sodio cloruro, gomma di xanthan, sodio cloruro, aroma arancia, bromuro di domifene, acqua depurata. Nureflex Bambini 100mg/5ml sospensione orale gusto fragola Polisorbato 80, glicerina, sciroppo di maltitolo, saccarina sodica, acido citrico, sodio citrato, sodio cloruro, gomma di xanthan, sodio cloruro, aroma fragola, bromuro di domifene, acqua depurata. **6.2 Incompatibilità** Non pertinente. **6.3 Periodo di validità** 3 anni. Periodo di validità dopo la prima apertura: 6 mesi. **6.4 Speciali precauzioni per la conservazione** Nessuna particolare. **6.5 Natura e contenuto del contenitore** Nureflex Bambini 100mg/5ml sospensione orale gusto arancia Flacone color ambra in polietilene tereftalato (PET) con tappo e sottotappo in polietilene con chiusura a prova di bambino. Siringa dosatrice con corpo in polipropilene e stantuffo in polietilene o cucchiaino dosatore in polipropilene. **6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione** Nessuna particolare. **7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO** Reckitt Benckiser Healthcare International Ltd - 103-105 Bath Road, Slough, Berkshire, SL1 3UH (UK) Rappresentante per l'Italia: Reckitt Benckiser Healthcare (Italia) S.p.A. - via Lampedusa 11/A - 20141 Milano **NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO** NUREFLEX Bambini 100mg/5ml sosp. orale gusto arancia, flacone da 100 ml con siringa per somministrazione orale: A.I.C. n. 034102018 • NUREFLEX Bambini 100mg/5ml sosp. orale gusto arancia, flacone da 150 ml con siringa per somministrazione orale: A.I.C. n. 034102020 • NUREFLEX Bambini 100mg/5ml sosp. orale gusto fragola, flacone da 100 ml con siringa per somministrazione orale: A.I.C. n. 034102259 • NUREFLEX Bambini 100mg/5ml sosp. orale gusto fragola, flacone da 100 ml con cucchiaino dosatore: A.I.C. n. 034102246 • NUREFLEX Bambini 100mg/5ml sosp. orale gusto fragola, flacone da 150 ml con siringa per somministrazione orale: A.I.C. n. 034102261 • NUREFLEX Bambini 100mg/5ml sosp. orale gusto fragola, flacone da 150 ml con cucchiaino dosatore: A.I.C. n. 034102273 **9 DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE** Agosto 2000

