

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

BRUFECOD 400mg/30mg Compresse Rivestite con Film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene:

Principi attivi: ibuprofene 400 mg e codeina fosfato emidrato 30 mg

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita

Descrizione del prodotto: compressa rivestita con film bianca, oblunga; dimensioni: circa 17 mm x 8 mm x 6,6 mm

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

BRUFECOD è indicato nel trattamento sintomatico del dolore da lieve a moderato negli adulti se non adeguatamente alleviato dagli altri antidolorifici quali paracetamolo o ibuprofene.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

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).

Adulti

1 compressa ogni 4-6 ore. La dose non deve superare 6 compresse (2.400 mg ibuprofene / 180 mg codeina fosfato emidrato) nelle 24 ore.

Anziani

Per gli anziani non è richiesto un aggiustamento specifico della dose, eccetto in caso di compromissione della funzione renale o aumentata possibilità di sensibilità agli effetti centrali degli oppioidi o sintomi di ipertrofia prostatica. In tali circostanze, il dosaggio deve essere stabilito individualmente.

Popolazione pediatrica

BRUFECOD non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni.

Danno renale

Nei pazienti con compromissione della funzionalità renale da lieve a moderata la dose deve essere mantenuta al livello più basso possibile, monitorando la funzionalità renale (per i pazienti con insufficienza renale grave vedere paragrafo 4.3).

Compromissione epatica

Nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica da lieve a moderata la dose deve essere mantenuta al livello più basso possibile (per i pazienti con insufficienza epatica grave vedere paragrafo 4.3).

Modo di somministrazione

Questo medicinale deve essere assunto durante i pasti o con del cibo per evitare disturbi gastrointestinali. In caso di problemi digestivi, consultare il medico prima di assumere questo medicinale.

Assumere le compresse di BRUFECOD con un bicchiere d'acqua. Le compresse di BRUFECOD devono essere ingerite intere, e non devono essere masticate, spezzettate, schiacciate o succhiate per evitare disturbi orali o irritazione della gola.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità a ibuprofene, codeina o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Ulcera peptica/emorragia attiva o anamnesi di ricorrenza della condizione (due o più episodi distinti comprovati di ulcerazione o sanguinamento).

Anamnesi di sanguinamento o perforazione gastrointestinale, in correlazione a terapia precedente con FANS.

BRUFECOD non deve essere somministrato a pazienti che hanno sperimentato asma, orticaria o reazioni di tipo allergico dopo l'assunzione di acido acetilsalicilico o altri FANS.

Grave asma o insufficienza respiratoria.

Costipazione cronica.

Insufficienza cardiaca severa (IV classe NYHA).

Grave insufficienza epatica.

Grave insufficienza renale (velocità di filtrazione glomerulare <30 mL/min).

Malattia intestinale infiammatoria o sanguinamento intestinale.

BRUFECOD non deve essere somministrato a pazienti con patologie che comportano un'aumentata tendenza al sanguinamento.

Ultimo trimestre di gravidanza.

Donne durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.6).

Pazienti noti per essere metabolizzatori ultrarapidi CYP2D6.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Avvertenze generali

Cautela deve essere prestata ai pazienti che assumono farmaci concomitanti che potrebbero aumentare il rischio di ulcerazione o sanguinamento.

Gli effetti indesiderati possono essere ridotti al minimo impiegando la più bassa dose efficace per il più breve periodo di tempo necessario a controllare i sintomi (vedere paragrafo 4.2 e i rischi gastrointestinali e cardiovascolari riportati di seguito).

Come altri FANS, l'ibuprofene può mascherare segni di infezione.

I pazienti anziani hanno un aumento della frequenza di reazioni avverse ai FANS, in particolare sanguinamento e perforazione gastrointestinale, che possono essere fatali. La codeina può causare confusione e sedazione eccessiva negli anziani. Questi effetti possono essere ridotti al minimo impiegando la più bassa dose efficace per il più breve periodo di tempo necessario a controllare i sintomi.

BRUFECOD deve essere usato con cautela nei pazienti con ipotensione, ipotiroidismo, tendenza alle convulsioni, aumentata pressione intracranica o trauma cranico.

BRUFECOD deve essere usato con cautela nei pazienti con insufficienza epatica, renale o cardiaca, poiché l'uso di FANS può compromettere la funzionalità renale. L'assunzione concomitante abituale di antidolorifici simili aumenta ulteriormente tale rischio. Per i pazienti con insufficienza renale, epatica o cardiaca si deve utilizzare la più bassa dose efficace, per il più breve periodo possibile e monitorare la funzione epatica e renale specialmente nei pazienti trattati per un lungo periodo (vedere paragrafo 4.3).

Deve essere evitato l'uso concomitante di alcool durante la terapia.

Metabolismo del CYP2D6

La codeina viene metabolizzata dall'enzima epatico CYP2D6 in morfina, il suo metabolita attivo. Se un paziente ha una carenza o gli manca completamente questo enzima, non sarà ottenuto un sufficiente effetto analgesico. Le stime indicano che fino al 7% della popolazione caucasica può avere questa carenza. Tuttavia, se il paziente è un metabolizzatore estensivo o ultrarapido, vi è un aumentato rischio di sviluppare effetti indesiderati di tossicità da oppioidi anche alle dosi comunemente prescritte. Questi pazienti convertono rapidamente la codeina in morfina con conseguenti livelli sierici di morfina maggiori di quelli attesi.

I sintomi generali di tossicità da oppioidi includono confusione, sonnolenza, respiro corto, pupille piccole, nausea, vomito, costipazione e mancanza di appetito. Nei casi più gravi questa può comprendere sintomi di depressione circolatoria e respiratoria, che può essere rischiosa per la vita e molto raramente fatale.

Le stime di prevalenza di metabolizzatori ultra-rapidi in diverse popolazioni sono riassunte di seguito:

| Popolazione | Prevalenza % |
|--------------------|---------------------|
| Africana/Etiope | 29% |
| Afroamericana | da 3.4% a 6.5% |
| Asiatica | da 1.2% a 2% |
| Caucasica | da 3.6% a 6.5% |
| Greca | 6.0% |
| Ungherese | 1.9% |
| Nord Europea | 1%-2% |

Fertilità femminile

L'uso di BRUFECOD può compromettere la fertilità femminile, ed è dunque sconsigliato per le pazienti che intendono intraprendere una gravidanza. Se la paziente ha difficoltà a concepire o si sta sottoponendo a indagini di infertilità, deve essere considerata l'interruzione della terapia con BRUFECOD.

Sanguinamento, ulcerazione e perforazione gastrointestinale

Con tutti i FANS, in qualsiasi momento durante il trattamento, è stato segnalato sanguinamento, ulcerazione o perforazione gastrointestinale, anche letale, con o senza sintomi premonitori o anamnesi di eventi gastrointestinali gravi.

Il rischio di sanguinamento, ulcerazione o perforazione gastrointestinale è maggiore con dosi di FANS più elevate, nei pazienti con anamnesi di ulcera, in particolare se complicata da emorragia o perforazione (vedere paragrafo 4.3) e negli anziani. Questi pazienti devono iniziare il trattamento alla dose minima disponibile.

Per questi pazienti e anche per i pazienti che richiedono la somministrazione concomitante di acido acetilsalicilico a bassa dose o altri medicinali che potrebbero aumentare il rischio gastrointestinale, occorre prendere in considerazione la terapia di associazione con farmaci gastroprotettivi (p. es. misoprostolo o inibitori della pompa protonica) (vedere di seguito e paragrafo 4.5).

La somministrazione concomitante di ibuprofene e altri FANS, tra cui gli inibitori selettivi della ciclossigenasi 2 (Cox-2), deve essere evitata per l'aumentato rischio di ulcerazione o sanguinamento (vedere paragrafo 4.5). I pazienti con anamnesi di malattia gastrointestinale, in particolare quelli anziani, devono riferire eventuali sintomi addominali insoliti (in particolare sanguinamento gastrointestinale), soprattutto nelle fasi iniziali del trattamento.

Occorre prestare cautela nei pazienti trattati con farmaci concomitanti che potrebbero aumentare il rischio di ulcerazione o sanguinamento, quali corticosteroidi orali, anticoagulanti come warfarin, inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina o antiplastrinici come l'acido acetilsalicilico (vedere paragrafo 4.5).

Quando si sviluppa sanguinamento o ulcerazione gastrointestinale il trattamento con BRUFECOD deve essere sospeso.

I FANS devono essere somministrati con cautela ai pazienti con anamnesi di malattia gastrointestinale (p. es. colite ulcerosa e morbo di Crohn), perché la patologia può essere aggravata (vedere paragrafo 4.8).

La codeina deve essere usata con cautela nei pazienti con malattie delle vie biliari, p.es. pancreatite acuta, poiché la codeina può causare spasmo dello sfintere di Oddi e diminuire le secrezioni biliari e pancreatiche.

Effetti cardiovascolari e cerebrovascolari

Per i pazienti con anamnesi di ipertensione e/o insufficienza cardiaca congestizia da lieve a moderata sono necessari un monitoraggio e una consultazione appropriati, perché in associazione alla terapia con FANS sono stati segnalati ritenzione idrica, ipertensione ed edema.

Studi clinici suggeriscono che l'uso di ibuprofene, specialmente ad alte dosi (2400 mg/die), può essere associato a un modesto aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (es.

infarto del miocardio o ictus). In generale, gli studi epidemiologici non suggeriscono che basse dosi di ibuprofene (es. ≤ 1200 mg/die) siano associate a un aumento del 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 anche prima di avviare al trattamento a lungo termine i pazienti con fattori di rischio per eventi cardiovascolari (es. ipertensione, iperlipidemia, diabete mellito, abitudine al fumo di sigaretta), soprattutto se sono necessarie dosi elevate (2400 mg/die) di ibuprofene.

Effetti respiratori

BRUFECOD deve essere usato con cautela nei pazienti con storia di asma bronchiale, rinite cronica o malattie allergiche come broncospasmo, orticaria o angioedema a causa del contenuto di codeina e ibuprofene. L'ibuprofene può indurre sintomi di asma, in particolare nelle persone ipersensibili all'acido acetilsalicilico. Analogamente agli altri oppioidi, la codeina può causare depressione respiratoria. Gli effetti vanno da sintomi lievi a spasmi polmonari minacciosi per la vita.

Effetti oppioidi

La codeina può causare dipendenza. La dipendenza fisica può svilupparsi nel corso di un trattamento a lungo termine e può inoltre verificarsi tolleranza crociata ad altri oppioidi. In considerazione del potenziale sviluppo di dipendenza fisica dalla codeina, è sconsigliato un impiego a lungo termine.

Occorre esercitare cautela nei pazienti con precedenti di dipendenza chimica.

Occorre esercitare cautela nei pazienti con ulteriori disturbi da dipendenza.

L'impiego cronico di oppioidi, tra cui la codeina, può causare o aggravare la costipazione cronica, poiché, benché si sviluppi un livello di tolleranza agli effetti degli oppiacei sui movimenti intestinali, i pazienti che assumono oppiacei per trattare una patologia cronica continuano a soffrire di costipazione.

L'uso concomitante di medicinali contenenti oppioidi (ad esempio codeina) e medicinali sedativi come le benzodiazepine o medicinali correlati può causare sedazione, depressione respiratoria, coma e morte. A causa di questi rischi, la prescrizione concomitante di questi medicinali sedativi deve essere riservata ai pazienti per i quali le opzioni di un trattamento alternativo non sono possibili.

Se si decide di prescrivere medicinali contenenti oppioidi (ad esempio codeina) in concomitanza con medicinali sedativi, deve essere usata la dose efficace più bassa possibile, e la durata del trattamento deve essere la più breve possibile.

I pazienti devono essere attentamente valutati per i segni e i sintomi di depressione respiratoria e sedazione. A tale riguardo, è fortemente raccomandato di informare i pazienti, e le persone che se ne prendono cura, di prestare attenzione a questi sintomi (vedere paragrafo 4.5).

Effetti dermatologici

Molto raramente sono state segnalate reazioni cutanee gravi, alcune letali, tra cui dermatite esfoliativa, sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica, in associazione all'uso di FANS (vedere paragrafo 4.8). I pazienti sembrano essere maggiormente a rischio

di queste reazioni nelle prime fasi della terapia. L'insorgenza della reazione si verifica nella maggior parte dei casi nel primo mese di trattamento. BRUFECOD deve essere interrotto al primo segno di eruzione cutanea, lesione delle mucose o qualsiasi altro segno di ipersensibilità.

Effetti renali

Occorre esercitare cautela quando si inizia il trattamento con ibuprofene in pazienti con disidratazione considerevole.

Come con gli altri FANS, la somministrazione prolungata di ibuprofene ha provocato necrosi papillare renale e altre patologie renali. È stata osservata anche tossicità renale in pazienti nei quali le prostaglandine renali hanno un ruolo compensatorio nel mantenimento della perfusione renale. In questi pazienti la somministrazione di un FANS può causare una riduzione dose-dipendente della formazione di prostaglandine e, come effetto secondario, del flusso sanguigno renale che può portare a uno scompenso renale. I pazienti più a rischio per queste reazioni sono quelli con funzionalità renale compromessa, insufficienza cardiaca, disfunzione epatica, quelli che assumono diuretici e ACE inibitori e gli anziani. La sospensione della terapia con FANS è solitamente seguita dal recupero dello stato precedente al trattamento.

Effetti ematologici

Come gli altri FANS, l'ibuprofene può inibire l'aggregazione piastrinica ed è stato dimostrato che può prolungare il tempo di sanguinamento nei soggetti normali.

BRUFECOD deve essere somministrato con cautela ai pazienti sottoposti a terapia anticoagulante. Il tempo di protrombina deve essere monitorato quotidianamente per i primi giorni di trattamento in associazione.

Meningite asettica

Casi di meningite asettica sono stati riscontrati raramente nei pazienti trattati con ibuprofene. Benché siano più probabili nei pazienti affetti da lupus eritematoso sistemico e patologie del tessuto connettivo correlate, sono stati riferiti in pazienti che non presentano una malattia cronica sottostante.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione

Deve essere esercitata cautela nei pazienti trattati con uno dei seguenti farmaci, poiché in alcuni pazienti sono state riportate interazioni:

Diuretici, beta-bloccanti, ACE inibitori e antagonisti dell'angiotensina II: i FANS possono ridurre l'effetto ipotensivo di diuretici, beta-bloccanti e altri medicinali antipertensivi. I diuretici possono aumentare il rischio di nefrotossicità dei FANS. In alcuni pazienti con funzione renale compromessa (p. es. pazienti disidratati o pazienti anziani con funzione renale compromessa) la somministrazione concomitante di un ACE inibitore o di un beta-bloccante o di un antagonista dell'angiotensina II e un inibitore della ciclossigenasi può provocare un ulteriore deterioramento della funzionalità renale, inclusa una possibile insufficienza renale acuta, solitamente reversibile. Pertanto, la combinazione di FANS e ACE inibitori, beta-bloccanti o antagonisti dell'angiotensina II deve essere somministrata con cautela, in particolare negli anziani. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e deve essere valutata la necessità di monitorare la funzione renale dopo l'inizio della terapia concomitante e, in seguito, periodicamente.

I medicinali contenenti ibuprofene non devono essere usati in concomitanza con altri medicinali che aumentano il rischio di sanguinamento gastrointestinale.

Anticoagulanti: i FANS possono potenziare gli effetti degli anticoagulanti come il warfarin (vedere paragrafo 4.4).

Antiaggreganti piastrinici: i FANS non devono essere usati in associazione con antiaggreganti piastrinici come la ticlopidina a causa del potenziamento dell'inibizione della funzionalità piastrinica. Aumentato rischio di sanguinamento gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4).

Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI): gli SSRI e i FANS comportano un aumentato rischio di sanguinamento, per esempio dal tratto gastrointestinale. Questo rischio risulta aumentato con la terapia in associazione (vedere paragrafo 4.4). Il meccanismo potrebbe essere legato alla ridotta captazione della serotonina nelle piastrine.

Metotrexato: i FANS come l'ibuprofene possono inibire la secrezione tubulare del metotrexato e ridurre la clearance del metotrexato.

Aminoglicosidi: i FANS possono ridurre l'eliminazione degli aminoglicosidi.

Glicosidi cardiaci: i FANS possono esacerbare l'insufficienza cardiaca, compromettere la velocità di filtrazione glomerulare e aumentare i livelli plasmatici dei glicosidi cardiaci.

Digossina: l'ibuprofene ritarda la clearance renale della digossina, con conseguente aumento delle concentrazioni sieriche di digossina.

Litio: l'ibuprofene riduce la clearance renale del litio, con conseguente aumento delle concentrazioni plasmatiche di litio.

Ciclosporina e tacrolimus: possibile aumento della tossicità renale, poiché l'ibuprofene compromette la circolazione renale.

Corticosteroidi: maggior rischio di ulcerazione o sanguinamento gastrointestinale in associazione con i FANS (vedere paragrafo 4.4).

Colestiramina: il trattamento concomitante con ibuprofene e colestiramina può ridurre l'assorbimento dell'ibuprofene nel tratto gastrointestinale. La rilevanza clinica non è tuttavia nota.

Estratto dell'albero Maidenhair (Ginkgo biloba): l'uso concomitante con l'ibuprofene può aumentare il rischio di sanguinamento con i FANS.

Mifepristone: a causa delle proprietà antiprostaglandiniche dei FANS può teoricamente determinarsi una diminuzione dell'efficacia del medicinale. L'evidenza limitata suggerisce che la cosomministrazione di FANS nel giorno delle prostaglandine 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.

Inibitori della monoaminossidasi: gli agonisti degli oppiacei possono potenziare gli effetti degli inibitori della monoaminossidasi. Aumentato rischio di effetti sul sistema nervoso centrale e di depressione respiratoria.

Inibitori del CYP2D6: gli inibitori del CYP2D6 (es. chinidina, fluoxetina) riducono la formazione di morfina dalla codeina. L'effetto analgesico della codeina può diminuire in misura significativa.

Antibiotici chinolonici: dati sugli animali indicano che i FANS possono aumentare il rischio di convulsioni associato con gli antibiotici chinolonici. I pazienti che assumono FANS e chinoloni possono avere un aumentato rischio di sviluppare convulsioni.

Sulfaniluree: i FANS possono aumentare l'effetto delle sulfaniluree. Sono stati segnalati rari casi di ipoglicemia in pazienti in trattamento con sulfaniluree che assumevano ibuprofene.

Zidovudina: aumento del rischio di tossicità ematologica in caso di cosomministrazione con FANS. Vi è evidenza di un aumentato rischio di ematrosi e di ematoma in pazienti emofilici affetti da HIV in contemporaneo trattamento con zidovudina e ibuprofene.

Inibitori del CYP2C9: la somministrazione concomitante di ibuprofene e inibitori del CYP2C9 può aumentare l'esposizione all'ibuprofene (substrato del CYP2C9). In uno studio con voriconazolo e fluconazolo (inibitori del CYP2C9) si è osservata un'aumentata esposizione al S(+)-ibuprofene pari a circa l'80-100%. Si deve prendere in considerazione la riduzione della dose di ibuprofene quando si somministrano concomitantemente forti inibitori del CYP2C9, in particolare quando dosi elevate di ibuprofene vengono somministrate con voriconazolo o fluconazolo.

Depressori del sistema nervoso centrale: gli effetti dei depressori del SNC (altri oppioidi, antistaminici, ansiolitici, sedativi, ipnotici, antipsicotici, neurolettici, compreso l'alcool) possono essere potenziati dalla codeina.

Medicinali sedativi come le benzodiazepine o medicinali correlati: L'uso concomitante di medicinali contenenti oppioidi (ad esempio codeina) con medicinali sedativi come le benzodiazepine o medicinali correlati aumenta il rischio di sedazione, depressione respiratoria, coma e morte a causa dell'effetto depressivo aggiuntivo sul SNC. La dose e la durata del trattamento devono essere limitate. (vedere paragrafo 4.4).

Anticolinergici: gli anticolinergici o altri farmaci con attività anticolinergica possono determinare, se utilizzati in concomitanza con analgesici oppioidi come la codeina, un aumentato rischio di ritenzione urinaria e/o grave costipazione, che possono causare ileo paralitico.

Alcool: possibile aumento dell'effetto depressivo della codeina.

Inibitori della COX-2 e altri FANS: l'uso concomitante con altri FANS, inclusi gli inibitori selettivi della ciclossigenasi 2, deve essere evitato per il potenziale effetto additivo.

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'extrapolazione 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).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

L'uso di ibuprofene durante la gravidanza non è consigliato, non essendo stata stabilita la sua sicurezza (vedere paragrafo 4.3).

Gravidanza

L'inibizione della sintesi delle prostaglandine può influire negativamente sulla gravidanza e/o sullo sviluppo embriofetale. I dati ottenuti da studi epidemiologici suggeriscono un aumentato rischio di aborto spontaneo e di malformazione cardiaca e gastroschisi dopo l'uso di un inibitore della sintesi delle prostaglandine nelle prime fasi della gravidanza. Il rischio assoluto di malformazione cardiovascolare è risultato aumentato da meno dell'1% fino a circa l'1,5%. Si ritiene che il rischio aumenti in funzione della dose e della durata della terapia.

Negli animali la somministrazione di un inibitore della sintesi delle prostaglandine ha mostrato di determinare un aumento della perdita pre e post impianto e della mortalità embriofetale. Inoltre, è stato segnalato un aumento delle incidenze di varie malformazioni, comprese quelle cardiovascolari, in animali trattati con un inibitore della sintesi delle prostaglandine durante il periodo organogenetico.

Durante il primo e il secondo trimestre di gravidanza BRUFECOD non deve essere somministrato se non strettamente necessario. Se BRUFECOD viene assunto da una donna che sta tentando di concepire o durante il primo e il secondo trimestre di gravidanza, la dose e la durata del trattamento devono essere mantenute al livello minimo possibile.

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 evolvere in insufficienza renale con oligoidramnios;

La madre e il neonato, alla fine della gravidanza, a

- possibile prolungamento del tempo di sanguinamento, un effetto antiaggregante che può verificarsi anche a dosi molto basse,
- inibizione delle contrazioni uterine che determina un ritardo o un prolungamento del travaglio.

La codeina può prolungare il travaglio. La somministrazione di codeina in dosi elevate in prossimità del travaglio può provocare depressione respiratoria neonatale. Il suo impiego durante il travaglio è sconsigliato se il bambino è prematuro. Gli analgesici oppioidi attraversano la barriera placentare. La codeina può provocare sindrome da astinenza nel neonato qualora nei giorni precedenti al parto vengano somministrati medicinali contenenti codeina. Pertanto, si raccomanda un attento monitoraggio del neonato la cui madre ha assunto oppiacei durante il travaglio (categoria FDA C) (in caso di depressione respiratoria grave può essere necessario somministrare naloxone).

Di conseguenza, BRUFECOD è controindicato durante l'ultimo trimestre di gravidanza.

Allattamento

Sia l'ibuprofene che la codeina vengono escreti nel latte materno. La codeina non deve essere usata durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.3).

Alle normali dosi terapeutiche la codeina e il suo metabolita attivo possono essere presenti nel latte materno a dosi molto basse ed è improbabile che ciò possa influire negativamente sul lattante. Tuttavia, se la paziente è un metabolizzatore ultrarapido CYP2D6, livelli più elevati del metabolita attivo, la morfina, possono essere presenti nel latte materno e in rarissimi casi possono provocare sintomi di tossicità da oppioidi nel neonato, che possono essere fatali.

Fertilità

L'uso dell'ibuprofene può compromettere la fertilità e non è raccomandato nelle donne che stanno tentando di concepire. Nelle donne che hanno difficoltà a concepire o si stanno sottoponendo a indagini sulla fertilità, deve essere considerata l'interruzione della terapia con ibuprofene.

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

In seguito all'assunzione di FANS è possibile la comparsa di effetti indesiderati come capogiro, sonnolenza, affaticamento e disturbi della vista. La codeina può provocare sedazione con alterazione del tempo di reazione. In tal caso, i pazienti non devono guidare o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Patologie gastrointestinali

Gli effetti avversi osservati più comunemente sono di natura gastrointestinale. Possono manifestarsi ulcere peptiche, perforazione o sanguinamento gastrointestinale, anche letale, in particolare negli anziani (vedere paragrafo 4.4). Dopo la somministrazione sono stati segnalati nausea, vomito, diarrea, flatulenza, costipazione, dispepsia, dolore addominale, melena, ematemesi, stomatite ulcerosa, esacerbazione della colite e del morbo di Crohn (vedere paragrafo 4.4). Meno frequentemente si è osservata gastrite.

Disturbi de sistema immunitario

In seguito al trattamento con FANS sono state riferite reazioni di ipersensibilità. Queste possono consistere in (a) reazioni allergiche aspecifiche e anafilassi, (b) reattività delle vie respiratorie comprendente asma, aggravamento dell'asma, broncospasmo o dispnea, o (c) vari disturbi cutanei, tra cui rash di vari tipi, prurito, orticaria, porpora, angioedema e, più raramente, dermatiti esfoliative e bollose (tra cui sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica ed eritema multiforme).

Infezioni ed infestazioni

È stata descritta l'esacerbazione di infiammazioni infezione-correlate (ad es. sviluppo di fascite necrotizzante) in concomitanza con l'uso dei FANS. Se si manifestano segni di un'infezione o se questi peggiorano durante l'uso di Ibuprofene, si raccomanda il paziente di andare immediatamente dal medico.

Le reazioni avverse almeno possibilmente correlate all'ibuprofene sono elencate secondo la classificazione per sistemi e organi e frequenza MedDRA. Le frequenze sono state adottate sulla base delle 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 (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Effetti dell'ibuprofene

| Classificazione per sistemi e organi | Frequenza | Effetti indesiderati |
|---|------------------|--|
| Infezioni e infestazioni | Non comune | Rinite |
| | Raro | Meningite asettica |
| Patologie del sistema emolinfopoietico | Non comune | Leucopenia, trombocitopenia, agranulocitosi, anemia aplastica e anemia emolitica |
| Disturbi del sistema immunitario | Raro | Reazione anafilattica |
| Disturbi psichiatrici | Non comune | Insonnia, ansia |
| | Raro | Depressione, stato confusionale |

| | | |
|---|------------|---|
| Patologie del sistema nervoso | Comune | Cefalea, capogiro |
| | Non comune | Parestesia, sonnolenza |
| | Raro | Neurite ottica |
| Patologie dell'occhio | Non comune | Disturbi della vista |
| | Raro | Neuropatia ottica tossica |
| Patologie dell'orecchio e del labirinto | Non comune | Deficit uditivo, tinnito, vertigini |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche | Non comune | Asma, broncospasmo, dispnea |
| Patologie gastrointestinali | Comune | Dispepsia, diarrea, nausea, vomito, dolore addominale, flatulenza, costipazione, melena, ematemesi, emorragia gastrointestinale |
| | Non comune | Gastrite, ulcera duodenale, ulcera gastrica, ulcerazione del cavo orale, perforazione gastrointestinale |
| | Molto raro | Pancreatite |
| | Non noto | Colite e morbo di Crohn |
| Patologie epatobiliari | Non comune | Epatite, ittero, alterazione della funzionalità epatica (disfunzione epatica) |
| | Raro | Danno epatico |
| | Molto raro | Insufficienza epatica |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | Comune | Eruzione cutanea |
| | Non comune | Orticaria, prurito, porpora, angioedema, reazione di fotosensibilità |
| | Molto raro | Dermatiti bollose, tra cui sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica ed eritema multiforme |
| | Non noto | Reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (sindrome DRESS) |
| Patologie renali e urinarie | Non comune | Nefrite tubulointerstiziale, sindrome nefrotica e insufficienza renale |
| Disturbi generali e condizioni del sito di somministrazione | Comune | Affaticamento |
| | Raro | Edema |
| Patologie cardiache | Non noto | Insufficienza cardiaca, infarto del miocardio |
| Patologie vascolari | Non noto | Iperensione |

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

Ulcere, perforazione o sanguinamento gastrointestinali possono talvolta essere letali, in particolare negli anziani (vedere paragrafo 4.4).

L'ibuprofene può determinare un prolungamento del tempo di sanguinamento attraverso l'inibizione reversibile dell'aggregazione piastrinica.

Nella maggior parte dei casi di meningite asettica segnalati era presente una patologia autoimmune sottostante (in particolare lupus eritematoso sistemico e patologie del tessuto connettivo correlate).

In concomitanza con il trattamento con FANS sono stati riferiti edema, ipertensione e insufficienza cardiaca nonché esacerbazione della colite ulcerosa e del morbo di Crohn.

Effetti oppioidi

La codeina può avere effetti oppioidi tipici. La presenza e gravità di tali sintomi dipendono dalla dose, dalla durata del trattamento e della sensibilità individuale. Gli effetti includono:

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Broncospasmo, depressione respiratoria

Disturbi psichiatrici

Confusione

Patologie del sistema nervoso

Comune: capogiro, sedazione e sonnolenza torpore, astenia

Patologie gastrointestinali

Comune: costipazione, nausea e vomito

Patologie del sistema immunitario

Eruzione cutanea, orticaria, reazioni allergiche

Patologie renali e urinarie

Ritenzione urinaria

Disturbi generali e condizioni del sito di somministrazione

Possono svilupparsi tolleranza e dipendenza, in particolare in relazione all'impiego prolungato di quantitativi elevati di codeina. Il rischio di sviluppare dipendenza dalla codeina è basso rispetto alla morfina, ma questa possibilità deve comunque essere tenuta in considerazione.

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 <http://www.aifa.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>

4.9 Sovradosaggio

Ibuprofene

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 a dosi di 400 mg/kg o maggiori.

Sintomi

La maggior parte dei pazienti che ingeriscono quantitativi significativi di ibuprofene manifestano i sintomi entro 4-6 ore.

I sintomi di sovradosaggio di ibuprofene più comunemente riportati comprendono: nausea, vomito, dolore addominale, letargia e sonnolenza. Gli effetti sul sistema nervoso centrale (SNC) includono cefalea, tinnito, vertigini, convulsioni e perdita della coscienza. Raramente sono stati anche riportati nistagmo, acidosi metabolica, ipotermia, effetti renali, sanguinamento gastrointestinale, coma, apnea e depressione del SNC e dell'apparato respiratorio. Sono stati riportati tossicità cardiovascolare comprendente ipotensione, bradicardia e tachicardia. Nei casi di sovradosaggio significativo sono possibili insufficienza renale e danno epatico.

Codeina

I sintomi riferiti in caso di sovradosaggio acuto di codeina comprendono: esaltazione, ansia, sonnolenza, torpore, cefalea, convulsioni, alterazioni della pressione del sangue, aritmia, tachicardia, eruzione cutanea, miosi, secchezza delle fauci, disordini gastrointestinali, nausea, vomito, prurito, atassia e rigonfiamento della cute. Sono stati inoltre riportati insufficienza respiratoria ed alcuni decessi.

Trattamento

Il trattamento del sovradosaggio con compresse di ibuprofene-codeina è basato sui principi generali validi per il trattamento dell'intossicazione da farmaci, usando il carbone attivo. Lo svuotamento gastrico seguito da misure di supporto è raccomandato se la quantità di ibuprofene ingerita entro l'ora precedente supera i 400 mg / kg. All'occorrenza deve essere corretto il bilancio elettrolitico sierico. Non è disponibile alcun antidoto specifico per il sovradosaggio di ibuprofene. In caso di sovradosaggio di codeina, se si è verificata una grave depressione respiratoria e/o cardiovascolare, è possibile somministrare naloxone per via parenterale in associazione alla rianimazione. Per informazioni più attuali, contattare il centro antiveleni locale.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica, codice ATC: Oppioidi in combinazione con analgesici non-oppioidi, N02AJ08

L'ibuprofene è un derivato dell'acido propionico, con effetti analgesici, antipiretici e antinfiammatori. Agisce presumibilmente a livello periferico, inibendo la sintesi delle prostaglandine e influenzando sui neurotrasmettitori chimici per il dolore.

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. 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).

La codeina è un debole analgesico centrale. La codeina esercita il suo effetto attraverso i recettori oppioidi μ , nonostante abbia una bassa affinità per questi recettori, e il suo effetto analgesico è dovuto alla sua conversione in morfina. Circa il 10% della codeina viene metabolizzato in morfina. La codeina rilascia istamina con maggiore efficacia rispetto alla morfina.

La codeina, in particolare in combinazione con altri analgesici come il paracetamolo, ha mostrato di essere efficace nel dolore acuto nocicettivo.

I diversi meccanismi di azione dell'ibuprofene e della codeina producono effetti analgesici migliori se i due farmaci vengono usati in associazione.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

L'ibuprofene è un racemato, e l'effetto è basato sull'S(+)-isomero.

Assorbimento

L'ibuprofene viene assorbito rapidamente dal tratto gastrointestinale con una biodisponibilità pari all'80-90%. Le concentrazioni sieriche di picco si osservano 2 ore (valore mediano) dopo la somministrazione di BRUFECOD successivamente all'assunzione di un pasto ad alto contenuto di grassi.

La codeina e i suoi sali vengono assorbiti dal tratto gastrointestinale, ed è stato riportato anche assorbimento rettale. Dopo la somministrazione di BRUFECOD successivamente a un pasto ad alto contenuto di grassi le concentrazioni plasmatiche di picco della codeina vengono raggiunte in circa 1,75 ore (valore mediano).

Gli studi clinici comparativi di interazione e biodisponibilità con BRUFECOD dimostrano che l'associazione farmaceutica dell'ibuprofene e della codeina presenta la medesima biodisponibilità rispetto a quando i principi attivi vengono somministrati singolarmente. Questi studi dimostrano che la farmacocinetica e biodisponibilità dell'associazione delle due sostanze non altera la loro farmacocinetica e biodisponibilità individuale.

Distribuzione

L'ibuprofene si lega in larga misura alle proteine plasmatiche (99%). L'ibuprofene ha un volume di distribuzione ridotto, pari a circa 0,12-0,2 l/kg negli adulti.

La codeina si lega scarsamente alle proteine plasmatiche (7-25%). Ha un volume di distribuzione pari mediamente a 2,6 l/kg, che sta a indicare un'estesa distribuzione tissutale. La codeina attraversa la barriera ematoencefalica. Le concentrazioni plasmatiche non sono correlate alle concentrazioni nel cervello o all'alleviamento del dolore.

Biotrasformazione

L'ibuprofene viene rapidamente metabolizzato nel fegato mediante il citocromo P450, preferibilmente dal CYP2C9, a due metaboliti inattivi primari, il 2-idrossi-ibuprofene e il 3-carbossi-ibuprofene. In seguito all'assunzione orale del medicinale, nelle urine può essere rintracciata una percentuale di poco inferiore al 90% di una dose orale di ibuprofene, sotto forma di metaboliti ossidativi e dei relativi coniugati glucuronici. Solo un piccolissimo quantitativo di ibuprofene viene escreto immodificato nelle urine.

La codeina viene metabolizzata nel fegato. La via più importante è rappresentata dalla N-glucuronidazione. La O-demetilazione a morfina è mediata dal CYP2D6 e la N-demetilazione a norcodeina è mediata dal CYP3A4. Altri metaboliti comprendono la normorfina e l'idrocodone.

Eliminazione

L'escrezione dell'ibuprofene per via renale è rapida e completa. L'emivita di eliminazione è di circa 2 ore. L'escrezione dell'ibuprofene risulta virtualmente completa a 24 ore dalla somministrazione dell'ultima dose.

La codeina e i suoi metaboliti vengono escreti quasi esclusivamente per via renale, coniugati principalmente con l'acido glucuronico. L'emivita plasmatica è stato riferito essere pari a 3-4 ore dopo somministrazione orale o intramuscolare.

Popolazioni speciali

Anziani

In assenza di una compromissione della funzionalità renale, il profilo farmacocinetico e l'escrezione urinaria dell'ibuprofene presentano solo differenze lievi e clinicamente insignificanti tra giovani e anziani.

L'efficacia clinica della codeina non sembra mutare con l'età. Gli anziani sono tuttavia maggiormente soggetti a taluni effetti indesiderati. (Vedere paragrafo 4.4).

Altre popolazioni speciali

Danno renale

Per i pazienti con lieve compromissione della funzionalità renale sono stati riferiti un aumento dell'(S)-ibuprofene non legato, valori dell'AUC superiori per l'(S)-ibuprofene e aumentati rapporti AUC enantiomerici (S/R) rispetto a controlli sani.

Nei pazienti affetti da malattia renale in stadio terminale sottoposti a dialisi, la frazione libera media di ibuprofene è risultata pari a circa il 3% rispetto a circa l'1% nei volontari sani. Una grave compromissione della funzionalità renale può determinare un accumulo di metaboliti dell'ibuprofene. La significatività di questo effetto non è nota. I metaboliti possono essere eliminati tramite emodialisi. (Vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 4.4).

L'emivita della codeina è aumentata a circa 13 ore nei pazienti affetti da malattia renale in stadio finale sottoposti a dialisi rispetto a circa 4 ore nei volontari sani senza effetti sulla farmacodinamica. Una grave compromissione della funzionalità renale può determinare un accumulo di codeina e dei suoi metaboliti. I metaboliti glucuronidi possono essere eliminati mediante emodialisi.

Compromissione epatica

La malattia epatica alcolica con compromissione della funzionalità epatica da lieve a moderata non ha determinato alterazioni sostanziali dei parametri farmacocinetici.

Nei pazienti cirrotici con compromissione della funzionalità epatica moderata (punteggio di Child Pugh 6-10) trattati con ibuprofene racemico è stato osservato un prolungamento medio di 2 volte dell'emivita e il rapporto AUC enantiomerico (S/R) è risultato significativamente inferiore se comparato con i controlli sani, indicando una compromissione dell'inversione metabolica dell'(R)-ibuprofene all'(S)-enantiomero attivo. (Vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 4.4).

Non sono disponibili studi sulla codeina in pazienti con compromissione della funzionalità epatica. Pertanto, la farmacocinetica non è nota in questa popolazione. Poiché la capacità enzimatica ossidativa può risultare compromessa nei pazienti con cirrosi epatica, si può presumere che la codeina non sia destinata a rivelarsi molto efficace in questi pazienti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi preclinici sono stati osservati effetti soltanto a esposizioni considerate sufficientemente superiori alla massima esposizione nell'uomo, il che indica una scarsa rilevanza clinica.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

BRUFECOD 400mg/30mg compresse rivestite con film contiene i seguenti eccipienti:

Nucleo:

Amido sodio glicolato
Cellulosa microcristallina silicizzata
L-leucina
Talco

Rivestimento:

Copolimero dell'acido metacrilico-etilacrilato (1:1) dispersione 30%
Talco
Titanio diossido (E171)
Macrogol 6000
Simeicone emulsione
Sodio carbossimetilcellulosa.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna speciale precauzione per la conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

BRUFECOD 400mg/30mg compresse rivestite con film viene confezionato in blister in Al/PVDC - PVC/PVDC, in astuccio di cartone. Ciascuna scatola contiene 30 compresse rivestite con film.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

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

BGP Products S.r.l.
Viale Giorgio Ribotta 11,
00144 Roma (RM)

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 042269011 – “400 mg e 30 mg compresse rivestite con film” 30 compresse in blister al/pvdc/pvc/pvdc.

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

31/07/2015

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco