

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Brufen Plus 400mg/30mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține:

Substanțe active: ibuprofen 400 mg și fosfat de codeină hemihidrat 30 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate filmate

Descrierea formei farmaceutice: comprimate filmate de culoare albă, oblongi, cu dimensiuni de aproximativ 17 mm x 8 mm x 6,6 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Brufen Plus este indicat pentru tratamentul simptomatic al durerii ușoare până la moderate la adulți, în cazul în care nu apare ameliorare adecvată sub tratamentul cu alte analgezice cum este paracetamolul sau ibuprofenul.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Reacțiile adverse pot fi minimizate prin utilizarea celei mai mici doze eficiente pentru cea mai scurtă perioadă necesară pentru ameliorarea simptomelor (vezi pct. 4.4).

Adulți

Doza recomandată este 1 comprimat o dată la 4 - 6 ore. Nu trebuie depășită o doză totală de 6 comprimate (2400 mg ibuprofen/180 mg fosfat de codeină hemihidrat) într-un interval de 24 de ore.

Vârstnici

Nu sunt necesare modificări ale dozei la pacienții vârstnici, cu excepția cazului în care este prezentă insuficiența hepatică sau renală sau dacă există riscul unei sensibilități la efectele centrale ale opioidelor sau simptome de hipertrofie de prostată. În astfel de cazuri doza trebuie stabilită individual.

Copii și adolescenți

Brufen Plus nu este recomandat pentru utilizare la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată, doza trebuie menținută la cea mai mică valoare posibilă, iar funcția renală trebuie monitorizată (pentru pacienții cu insuficiență renală severă vezi pct 4.3).

Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată, doza trebuie menținută la cea mai mică valoare posibilă (pentru pacienții cu insuficiență hepatică severă vezi pct 4.3).

Mod de administrare

Acest medicament trebuie administrat în timpul meselor sau cu alimente pentru a evita disconfortul gastrointestinal. În cazul în care un pacient prezintă simptome digestive, trebuie să se adreseze medicului înainte de a utiliza acest medicament.

Brufen Plus se administrează cu un pahar cu apă. Comprimatele de Brufen Plus trebuie înghițite întregi și nu trebuie mestecate, rupte, zdrobite sau supte, pentru a evita disconfortul la nivelul cavității bucale și iritațiile la nivelul gâtului.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la ibuprofen, codeină sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Pacienți cu ulcer peptic activ sau antecedente de ulcer/hemoragie recurente (două sau mai multe episoade distincte de ulcerare sau sângerare dovedite).

Pacienți cu antecedente de sângerare sau perforație gastrointestinală asociate cu terapia anterioară cu AINS.

Brufen Plus nu trebuie utilizat la pacienții care au antecedente de astm bronșic, urticarie sau reacții de tip alergic după administrarea acidului acetilsalicilic sau a altor AINS.

Astm bronșic sever sau insuficiență respiratorie.

Constipație cronică.

Insuficiență cardiacă severă (clasa IV NYHA).

Insuficiență hepatică severă.

Insuficiență renală severă (filtrare glomerulară sub 30 mL/min).

Afecțiuni inflamatorii intestinale sau hemoragii intestinale.

Brufen Plus nu trebuie utilizat la pacienții cu afecțiuni care implică o tendință crescută la sângerare.

Al treilea trimestru de sarcină.

Femei care alăptează (vezi pct. 4.6).

Pacienți care se cunosc metabolizatori cu activitate enzimatică extensivă ai CYP2D6.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Atenționări generale

Se recomandă precauție la pacienții care utilizează concomitent tratament cu medicamente care pot crește riscul de ulcerare sau sângerare.

Reacțiile adverse pot fi minimizate prin utilizarea celei mai mici doze eficiente pentru cea mai scurtă perioadă necesară pentru a controla simptomele (vezi pct 4.2 și riscurile gastrointestinale și cardiovasculare enumerate mai jos).

Pacienții vârstnici prezintă o frecvență crescută a reacțiilor adverse la AINS, în special hemoragie și perforație gastrointestinală, care pot fi letale.

Codeina poate produce confuzie și suprasedare la vârstnici. Aceste efecte pot fi minimizate prin utilizarea celei mai mici doze eficiente pentru cea mai scurtă perioadă necesară pentru a controla simptomele.

Brufen Plus trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu hipotensiune arterială, hipotiroidism, predispoziție la convulsii, tensiune intracraniană crescută sau traumatism cranian.

Brufen Plus trebuie utilizat cu precauție la persoanele cu insuficiență hepatică, insuficiență renală sau cardiacă, deoarece utilizarea AINS poate afecta funcția renală. Riscul este crescut la administrarea concomitentă și frecventă a medicamentelor cu acțiune analgezică similară. Pentru pacienții cu insuficiență renală, hepatică sau cardiacă se recomandă utilizarea celei mai mici doze eficiente, pentru cea mai scurtă perioadă posibilă și cu monitorizarea funcției hepatice și renale mai ales la pacienții cu tratament pe perioadă îndelungată (vezi pct. 4.3).

Trebuie evitată utilizarea concomitentă de alcool etilic.

Mascarea simptomelor infecțiilor preexistente

Brufen Plus poate masca simptomele unei infecții, ceea ce poate duce la inițierea cu întârziere a unui tratament corespunzător și, prin urmare, la agravarea efectelor infecției. Acest lucru a fost observat în cazul pneumoniei comunitare dobândite de etiologie bacteriană și al complicațiilor bacteriene ale varicelei. Când Brufen Plus se administrează pentru febră sau pentru ameliorarea durerii asociate unei infecții, se recomandă monitorizarea infecției. În cazul administrării în afara cadrului spitalicesc, pacientul trebuie să solicite consult medical dacă simptomele persistă sau se agravează.

Metabolismul CYP2D6

Codeina este metabolizată de către enzima hepatică CYP2D6 în morfină, metabolitul său activ. În cazul în care un pacient are o deficiență sau este complet lipsit de această enzimă, nu se va obține un efect analgezic corespunzător. Estimările indică faptul că până la 7% din populația caucaziană poate avea această deficiență. Cu toate acestea, în cazul în care pacientul este un metabolizator cu activitate enzimatică extensivă, există un risc crescut de a dezvolta reacții adverse de toxicitate a opioidelor, chiar la doze prescrise uzual. Acești pacienți convertește codeina în morfină rapid, ducând la valori serice de morfină mai mari decât cele așteptate. Simptomele generale de toxicitate produsă de opioide includ confuzie, somnolență, respirație superficială, mioză, greață, vărsături, constipație și inapetență. În cazurile severe, acestea pot include simptome de insuficiență circulatorie și respiratorie, care pot fi amenințătoare de viață și foarte rar letale.

Estimările prevalenței metabolizatorilor cu activitate enzimatică extensivă în cadrul diferitelor populații sunt sumarizate mai jos:

Populația	Prevalența %
Africană/Etiopiană	29%
Afro-americană	3,4% - 6,5%
Asiatică	1,2% - 2%
Caucaziană	3,6% - 6,5%
Greacă	6,0%
Ungară	1,9%
Nord-europeană	1% - 2%

Fertilitatea la femei

Utilizarea Brufen Plus poate afecta fertilitatea la femei și nu este recomandată la femeile care doresc să rămână gravide. La femeile care au dificultăți în concepere sau care sunt în curs de investigare a infertilității, trebuie luată în considerare întreruperea administrării Brufen Plus.

Hemoragie, ulceratie și perforație gastrointestinală

Au fost raportate hemoragie, ulceratie sau perforație gastrointestinale, care pot fi letale, în urma administrării tuturor AINS, în orice moment în timpul tratamentului, cu sau fără simptome de avertizare sau antecedente de evenimente gastrointestinale grave.

Riscul de sângerare, ulceratie sau perforație gastrointestinală este mai mare cu creșterea dozelor de AINS, la pacienții cu antecedente de ulcer, în special dacă a fost complicat cu hemoragie sau perforație (vezi pct 4.3), precum și la vârstnici. Acești pacienți trebuie să inițieze tratamentul cu cea mai mică doză disponibilă.

La acești pacienți, cât și la pacienții care necesită concomitent acid acetilsalicilic în doze mici, sau alte medicamente care pot crește riscul gastrointestinal, trebuie luată în considerare terapia asociată cu medicamente protectoare (de exemplu misoprostol sau inhibitori de pompă de protoni) (vezi mai jos și pct. 4.5).

Trebuie evitată administrarea concomitentă de ibuprofen și alte antiinflamatoare nesteroidiene, inclusiv inhibitori selectivi de ciclooxigenază-2 (Cox-2), datorită riscului crescut de ulceratii sau hemoragii (vezi pct 4.5). Pacienții cu antecedente de boală gastrointestinală, în special pacienții vârstnici, trebuie să raporteze orice simptome abdominale neobișnuite (în special sângerările gastrointestinale), mai ales în fazele inițiale ale tratamentului.

Se recomandă precauție la pacienții care utilizează concomitent tratament cu medicamente care pot crește riscul de ulcerare sau sângerare, cum sunt corticosteroidi cu administrare orală, anticoagulante cum este warfarina, inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei sau antiagregante plachetare cum este acidul acetilsalicilic (vezi pct 4.5).

Tratamentul cu Brufen Plus trebuie întrerupt în cazul în care pacientul prezintă hemoragie sau ulceratie gastrointestinală.

AINS trebuie administrate cu precauție la pacienții cu antecedente de colită ulcerativă sau boală Crohn, deoarece aceste afecțiuni pot fi exacerbate (vezi pct. 4.8).

Codeina trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu afecțiuni ale căilor biliare, inclusiv pancreatită acută, deoarece codeina poate produce spasmul sfincterului Oddi și diminuarea secrețiilor biliare și pancreatice.

Efecte cardiovasculare și cerebrovasculare

La pacienții cu antecedente de hipertensiune arterială și/sau insuficiență cardiacă congestivă ușoară până la moderată sunt necesare monitorizare și consiliere adecvate deoarece au fost raportate retenție de lichide și edeme asociate cu tratamentul cu AINS.

Studiile clinice sugerează că utilizarea ibuprofenului, în special la o doză mare (2400 mg/zi) poate fi asociată cu un risc ușor crescut de evenimente trombotice arteriale cum este infarct miocardic sau accident vascular cerebral. În general, studiile epidemiologice nu sugerează că o doză mică de

ibuprofen (de exemplu ≤ 1200 mg/zi) se asociază cu un risc crescut de evenimente trombotice arteriale.

Pacienții cu hipertensiune arterială necontrolată, insuficiență cardiacă congestivă (clasa II-III NYHA), boală cardiacă ischemică, boală arterială periferică și/sau boală cerebrovasculară trebuie tratați cu ibuprofen după o evaluare atentă, iar dozele mari (2400 mg/zi) trebuie evitate.

O evaluare atentă trebuie efectuată înainte de inițierea tratamentului de lungă durată la pacienții care au factori de risc pentru evenimente cardiovasculare (de exemplu hipertensiune arterială, hiperlipidemie, diabet zaharat, fumat), în special dacă sunt necesare doze mari de ibuprofen (2400 mg/zi).

Tulburări respiratorii

Brufen Plus trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu antecedente de astm bronșic, rinită cronică sau afecțiuni alergice cum este bronhospasmul, urticaria sau angioedemul din cauza codeinei și ibuprofenului din compoziție. Ibuprofenul poate induce simptome de astm bronșic, în special la persoanele cu hipersensibilitate la acid acetilsalicilic. Similar altor opioide, codeina poate produce detresă respiratorie. Efectele variază de la simptome ușoare până la spasm bronșic care pune viața în pericol.

Efecte produse de opioide

Codeina poate produce dependență. În cazul utilizării pe termen lung poate apărea dependență fizică și toleranță încrucișată la alte opioide. Având în vedere posibilitatea dezvoltării dependenței fizice de codeină, nu se recomandă utilizarea pe termen lung.

Se recomandă prudență la pacienții cu antecedente de dependențe chimice.

Se recomandă prudență la pacienții cu tulburări de dependență.

Utilizarea cronică de opioide, inclusiv codeină, poate produce sau agrava constipația cronică, deoarece, deși există un nivel de toleranță la efectele opioidelor asupra tranzitului intestinal, pacienți care utilizează opioide pentru tratamentul unei afecțiuni cronice continuă să prezinte constipație.

Utilizarea concomitentă a produselor ce conțin opioide (de ex. codeină) cu medicamente sedative cum sunt benzodiazepinele sau medicamente asociate pot duce la sedare, deprimare respiratorie, comă și deces. Datorită acestor riscuri, prescrierea concomitentă cu aceste medicamente sedative trebuie rezervată doar pentru pacienții pentru care nu există opțiuni alternative de tratament. Dacă se ia o decizie de prescriere a produselor care conțin opioide (de exemplu codeină) concomitent cu medicamente sedative, trebuie utilizată cea mai mică doză eficientă și durata tratamentului trebuie să fie cât mai scurtă posibil.

Pacienții trebuie urmăriți îndeaproape pentru semne și simptome de deprimare respiratorie și sedare. În acest sens, se recomandă cu insistență informarea pacienților și a îngrijitorilor acestora cu privire la aceste simptome (vezi pct. 4.5).

Efecte dermatologice

Au fost raportate foarte rar reacții cutanate grave, unele dintre acestea letale, în asociere cu utilizarea AINS, incluzând dermatita exfoliativă, sindromul Stevens-Johnson și necroliza epidermică toxică (vezi pct 4.8). Pacienții prezintă cel mai mare risc de apariție a acestor reacții la inițierea terapiei, instalarea reacției apărând în majoritatea cazurilor în cursul primei luni de tratament. Au fost raportate cazuri de pustuloză exantematică generalizată acută (PEGA) în asociere cu medicamentele care conțin ibuprofen. Tratamentul cu Brufen Plus trebuie întrerupt la prima apariție a erupțiilor cutanate, a leziunilor mucoaselor sau a oricărui alt semn de hipersensibilitate.

Efecte renale

Se recomandă precauție în cazul inițierii tratamentului cu ibuprofen la pacienții cu deshidratare semnificativă.

Similar altor AINS, administrarea ibuprofen pe termen lung a produs necroză papilară renală și alte modificări renale patologice. Toxicitatea renală a fost observată, de asemenea, la pacienții la care prostaglandinele renale au un rol compensator în menținerea perfuziei renale. La acești pacienți, administrarea unui AINS poate determina o reducere dependentă de doză a formării de prostaglandine și, secundar, o reducere a fluxului sanguin renal, care poate produce insuficiență renală. Pacienții cu cel mai mare risc pentru această reacție sunt cei cu insuficiență renală, insuficiență cardiacă, disfuncție hepatică, cei care utilizează diuretice și inhibitori ECA și persoanele în vârstă. Întreruperea tratamentului cu AINS este urmată, de obicei, de revenirea la starea anterioară tratamentului.

Efecte hematologice

Ibuprofenul, similar altor AINS, poate interfera cu agregarea trombocitară și a fost demonstrat că prelungeste timpul de sângerare la subiecții normali.

Brufen Plus trebuie administrat cu atenție la pacienții care utilizează tratament cu anticoagulante. Timpul de protrombină trebuie monitorizat zilnic pe parcursul primelor zile de tratament cu această combinație.

Meningită aseptică

La pacienții tratați cu ibuprofen au fost observate rar cazuri de meningită aseptică. Deși este mai probabil să apară la pacienții cu lupus eritematos sistemic și boli ale țesutului conjunctiv înrudite, aceasta a fost raportată la pacienți care nu au o afecțiune cronică preexistentă.

Informații despre excipienți

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Se recomandă precauție la pacienții tratați cu oricare dintre următoarele medicamente, deoarece la unii pacienți au fost raportate interacțiuni:

Diuretice, beta-blocante, inhibitori ECA și antagoniști de angiotensină II: AINS pot reduce efectul antihipertensiv al diureticelor, beta-blocantelor și al altor medicamente antihipertensive. La unii pacienți cu funcție renală compromisă (de exemplu pacienți deshidratați sau pacienți vârstnici cu funcție renală compromisă), administrarea concomitentă a unui inhibitor ECA, beta-blocant sau antagonist de angiotensină II cu medicamente care inhibă ciclooxigenaza poate duce la deteriorarea suplimentară a funcției renale, inclusiv la insuficiență renală acută, care este de obicei reversibilă. Prin urmare, combinația de AINS și inhibitori ECA, beta-blocante sau antagoniști de angiotensină II trebuie administrată cu precauție, în special la vârstnici. Pacienții trebuie hidratați în mod corespunzător și trebuie avută în vedere monitorizarea funcției renale după inițierea terapiei concomitente și în mod periodic după aceea.

Medicamentele ce conțin ibuprofen nu trebuie utilizate concomitent cu alte produse care cresc riscul de sângerare gastrointestinală.

Anticoagulante: AINS pot crește efectele anticoagulantelor, de exemplu warfarină (vezi pct 4.4).

Agenti antiplachetari: AINS nu trebuie asociate cu agenți antiplachetari cum este ticlopidina din cauza inhibării suplimentare a funcției plachetare. Risc crescut de sângerare gastrointestinală (vezi pct. 4.4).

Inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (SSRI): SSRI și AINS implică fiecare un risc crescut de sângerare la nivelul tractului gastrointestinal. Acest risc este crescut de asocierea acestora (vezi pct 4.4). Mecanismul poate fi explicat, posibil, prin absorbția redusă de serotonină în trombocite.

Metotrexat: AINS, inclusiv ibuprofen, pot inhiba secreția tubulară de metotrexat și reduce clearance-ul de metotrexat.

Aminoglicozide: AINS pot reduce eliminarea aminoglicozidelor.

Glicozide cardiace: AINS pot agrava insuficiența cardiacă, pot afecta rata de filtrare glomerulară și crește valoarea plasmatică a glicozidelor cardiace.

Digoxină: ibuprofen întârzie clearance-ul renal al digoxinei, ceea ce duce la concentrații serice crescute de digoxină.

Litiu: ibuprofen reduce clearance-ul renal al litiului, ceea ce duce la creșterea concentrației plasmatică de litiu.

Ciclosporină și tacrolimus: pot crește toxicitatea renală deoarece ibuprofen afectează circulația renală.

Corticosteroizi: risc crescut de ulcerare sau sângerare gastrointestinală cu AINS (vezi pct. 4.4).

Colestiramină: administrarea concomitentă de ibuprofen și colestiramină poate reduce absorbția de ibuprofen în tractul gastrointestinal. Semnificația clinică este însă necunoscută.

Extract de ginkgo biloba: utilizarea concomitentă cu ibuprofen poate crește riscul de sângerare cu AINS.

Mifepristonă: teoretic, se poate produce o scădere a eficacității medicamentului din cauza proprietăților antiprostaglandinice ale AINS. Dovezi limitate sugerează că administrarea concomitentă de AINS în ziua administrării prostaglandinei nu influențează în mod negativ efectele mifepristonei sau ale prostaglandinei asupra maturării colului uterin sau contractilității uterine și nu reduce eficacitatea clinică a întreruperii medicamentoase a sarcinii.

Inhibitori de monoaminoxidază: agonștii de opioide pot potența efectele inhibitorilor de monoaminoxidază. Risc crescut de deprimare a sistemului nervos central și respirator.

Inhibitori ai CYP2D6: inhibitorii CYP2D6 (de exemplu chinidină, fluoxetină) reduc formarea morfinei din codeină. Efectul analgezic al codeinei poate fi diminuat în mod semnificativ.

Antibiotice chinolone: Datele înregistrate la animale indică faptul că AINS pot crește riscul de convulsii asociate cu chinolone. Pacienții tratați cu AINS și chinolone pot prezenta un risc crescut de convulsii.

Sulfoniluree: AINS pot potența efectele medicamentelor sulfonilureice. Au fost raportate cazuri rare de hipoglicemie la pacienții tratați cu medicamente sulfonilureice care au utilizat ibuprofen.

Zidovudină: risc crescut de toxicitate hematologică în cazul în care se administrează AINS concomitent cu zidovudină. Există dovezi de risc crescut de hemartroze și hematoame la pacienții hemofilici HIV(+) care utilizează tratament concomitent cu zidovudină și ibuprofen.

Inhibitori CYP2C9: Administrarea concomitentă de ibuprofen cu inhibitori CYP2C9 poate crește expunerea la ibuprofen (substratul CYP2C9). Într-un studiu cu voriconazol și fluconazol (inhibitori CYP2C9), a fost demonstrată o expunere crescută la ibuprofen S (+) cu aproximativ 80 până la 100%. Trebuie avută în vedere reducerea dozei de ibuprofen la administrarea concomitentă de inhibitori CYP2C9, mai ales atunci când se administrează doze mari de ibuprofen cu voriconazol sau fluconazol.

Deprimante ale sistemului nervos central: Efectele deprimantelor SNC (alte opioide, antihistaminice, anxiolitice, sedative, hipnotice, antipsihotice, neuroleptice, inclusiv alcool etilic) pot fi potențate de codeină.

Medicamente sedative, cum sunt benzodiazepinele sau medicamentele asociate:

Utilizarea concomitentă a produselor care conțin opioide (de exemplu, codeină) cu medicamente sedative, cum sunt benzodiazepinele sau medicamentele asociate, crește riscul sedării, deprimării respiratorii, comei și decesului datorită efectului deprimant suplimentar asupra SNC. Doza și durata administrării concomitente trebuie limitate (vezi pct. 4.4).

Anticolinergice: anticolinergicele sau alte medicamente cu activitate anticolinergică utilizate concomitent cu analgezicele opioide, inclusiv codeină, pot duce la creșterea riscului de retenție urinară și/sau constipație severă care poate provoca ileus paralițic.

Alcool etilic: poate crește efectul depresiv al codeinei.

Inhibitori COX-2 și alte AINS: trebuie evitată utilizarea concomitentă cu alte AINS, inclusiv inhibitori selectivi de ciclooxygenază-2, din cauza riscului de însumare a efectelor.

Acid acetilsalicilic: Nu este recomandată în general administrarea concomitentă de ibuprofen și acid acetilsalicilic din cauza riscului crescut de reacții adverse. Datele experimentale sugerează că ibuprofen poate inhiba competitiv efectul acidului acetilsalicilic în doză mică asupra agregării plachetare atunci când acestea sunt administrate concomitent. Deși există incertitudini în ceea ce privește extrapolarea acestor date la situația clinică, nu se poate exclude posibilitatea ca utilizarea regulată și pe termen lung a ibuprofenului să reducă efectul cardioprotector al acidului acetilsalicilic administrat în doze mici. Utilizarea ocazională de ibuprofen nu se asociază cu niciun efect relevant din punct de vedere clinic (vezi pct. 5.1).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Nu este recomandată utilizarea ibuprofen în timpul sarcinii, deoarece nu a fost stabilită siguranța medicamentului (vezi pct. 4.3).

Sarcina

Inhibarea sintezei de prostaglandine poate afecta în sens negativ sarcina și/sau dezvoltarea embrionului/fătului. Datele din studiile epidemiologice sugerează un risc crescut de avort și de malformație cardiacă și gastroschizis după utilizarea unui inhibitor al sintezei de prostaglandine la începutul sarcinii. Riscul absolut de malformații cardiovasculare a crescut de la mai puțin de 1% până la aproximativ 1,5%. Se consideră că riscul crește odată cu doza și cu durata terapiei.

La animale s-a arătat că administrarea unui inhibitor al sintezei de prostaglandine are ca rezultat o pierdere crescută pre- și post-fecundare și letalitate embrion-fetală. În plus, au fost raportate incidente crescute de diferite malformații, inclusiv cardiovasculare, la animale cărora li s-a administrat un inhibitor al sintezei de prostaglandine în timpul perioadei organogenetice.

În timpul primului și al celui de-al doilea trimestru de sarcină, nu trebuie administrat Brufen Plus cu excepția cazului în care este absolut necesar. În cazul în care se utilizează Brufen Plus de către o femeie care încearcă să rămână gravidă sau în timpul primului și al celui de-al doilea trimestru de sarcină, doza trebuie menținută cât mai mică posibil, iar durata tratamentului cât mai scurtă posibil.

În timpul celui de-al treilea trimestru de sarcină, toți inhibitorii sintezei de prostaglandine pot expune:

Fătu la:

- toxicitate cardiopulmonară (cu închiderea prematură a ductus arteriosus și hipertensiune pulmonară);
- disfuncție renală, care poate evolua până la insuficiență renală cu oligohidramnios.

La sfârșitul sarcinii, inhibitorii sintezei de prostaglandine pot expune mama și nou-născutul la:

- posibila prelungirea a timpului de sângerare, un efect antiagregant care poate apărea chiar și la doze foarte mici,
- inhibarea contracțiilor uterine având ca rezultat un travaliu întârziat sau prelungit.

Codeina poate prelungi travaliul. Codeina administrată în doze mari în preajma travaliului poate provoca deprimare respiratorie neonatală. Nu se recomandă utilizarea în timpul travaliului în cazul în care copilul este prematur. Analgezicele opioide traversează bariera placentară. În cazul administrării de medicamente care conțin codeină în zilelele dinainte de naștere, codeina poate provoca nou-născutului sindrom de sevraj. Prin urmare, se recomandă monitorizarea atentă a nou-născutului a cărui mamă a utilizat opioide în timpul travaliului (categoria C FDA) (în cazul în care deprimarea respiratorie este severă, poate fi necesară naloxonă).

În consecință, este contraindicată administrarea Brufen Plus în timpul celui de-al treilea trimestru de sarcină.

Alăptarea

Atât ibuprofenul cât și codeina sunt excretate în laptele matern. Codeina nu trebuie utilizată în timpul alăptării (vezi pct. 4.3).

La doze terapeutice normale, codeina și metabolitul său activ pot fi prezenți în laptele matern în doze foarte mici și este puțin probabil să afecteze în mod negativ sugarul alăptat la sân. Totuși, dacă pacientul este un metabolizator cu activitate enzimatică extensivă al CYP2D6, pot fi prezente în laptele matern valori crescute din metabolitul activ morfină, și în cazuri foarte rare pot apărea simptome de toxicitate opioidă la sugar, care pot fi letale.

Fertilitatea

Utilizarea ibuprofenului poate afecta fertilitatea la femei și nu este recomandată la femeile care doresc să rămână gravide. La femeile care au dificultăți în concepere sau care sunt în curs de investigare a infertilității, trebuie luată în considerare întreruperea administrării de ibuprofen.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

După administrarea AINS sunt posibile efecte adverse cum sunt amețală, somnolență, fatigabilitate și tulburări de vedere. Codeina poate produce sedare cu timp de reacție modificat. În acest caz, pacienții nu trebuie să conducă vehicule sau să utilizeze utilaje.

4.8. Reacții adverse

Tulburări gastrointestinale

Cele mai frecvente reacții adverse observate sunt de tip gastrointestinal. Pot apărea ulcere peptice, perforație sau sângerare gastrointestinală, uneori letale, în special la vârstnici, (vezi pct. 4.4). În urma administrării au fost raportate greață, vărsături, diaree, flatulență, constipație, dispepsie, durere abdominală, melenă, hematemeză, stomatită ulcerativă, exacerbare a colitei și a bolii Crohn (vezi pct. 4.4). Gastrita a fost observată mai puțin frecvent.

Tulburări ale sistemului imunitar

Hipersensibilitate: după tratamentul cu AINS au fost raportate reacții de hipersensibilitate. Acestea pot consta în: a) Reacții alergice nespecifice și anafilaxie b) Reactivitate a tractului respirator incluzând astm bronșic, agravare a astmului bronșic, bronhospasm, dispnee, sau c) Diferite reacții cutanate, de exemplu prurit, urticarie, purpură, angioedem și mai rar dermatoze exfoliative și buloase (inclusiv sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică și eritem polimorf).

Infecții și infestări

La utilizarea concomitentă cu AINS, a fost descrisă exacerbarea la nivel cutanat a inflamațiilor asociate cu infecții (de exemplu apariția faciitei necrozante). În cazul în care apar semnele unei infecții sau acestea se agravează în timpul utilizării ibuprofen, este recomandat să se meargă la medic fără întârziere.

Reacțiile adverse posibile asociate cu ibuprofen sunt prezentate conform clasificării MedDRA pe aparate, sisteme și organe. Următoarele categorii de frecvență sunt utilizate: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Efectele ibuprofenului

<i>Clasă de aparate, sisteme și organe</i>	<i>Frecvența</i>	<i>Reacții adverse</i>
Infecții și infestări	Mai puțin frecvente	Rinită
	Rare	Meningită aseptică
Tulburări hematologice și limfatice	Mai puțin frecvente	Leucopenie, trombocitopenie, agranulocitoză, anemie aplastică și anemie hemolitică
Tulburări ale sistemului imunitar	Rare	Reacție anafilactică
Tulburări psihice	Mai puțin frecvente	Insomnie, anxietate
	Rare	Depresie, stare de confuzie
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	Cefalee, amețeală
	Mai puțin frecvente	Parestezii, somolență
	Rare	Nevrită optică
Tulburări oculare	Mai puțin frecvente	Tulburări de vedere
	Rare	Neuropatie optică toxică
Tulburări acustice și vestibulare	Mai puțin frecvente	Tulburări auditive, tinitus, vertij
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Mai puțin frecvente	Astm bronșic, bronhospasm, dispnee
Tulburări gastro-intestinale	Frecvente	Dispepsie, diaree, greață, vărsături, dureri abdominale, flatulență, constipație, melenă, hematemeză, hemoragie gastro-intestinală
	Mai puțin frecvente	Gastrită, ulcer duodenal, ulcer gastric, ulceratii la nivelul cavității bucale, perforație gastrointestinală
	Foarte rare	Pancreatită
	Frecvență necunoscută	Colită și Boala Crohn
Tulburări hepatobiliare	Mai puțin frecvente	Hepatită, icter, tulburări ale funcției hepatice
	Rare	Leziuni hepatice
	Foarte rare	Insuficiență hepatică

<i>Clasă de aparate, sisteme și organe</i>	<i>Frecvența</i>	<i>Reacții adverse</i>
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente	Erupție cutanată tranzitorie
	Mai puțin frecvente	Urticarie, prurit, purpură, angioedem, reacții de fotosensibilitate
	Foarte rare	Dermatoze buloase, inclusiv sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică și eritem polimorf
	Cu frecvență necunoscută	Reacție indusă de medicament asociată cu eozinofilie și simptome sistemice (sindrom DRESS) Pustuloză exantematică generalizată acută (PEGA)
Tulburări renale și ale căilor urinare	Mai puțin frecvente	Nefrită tubulointerstițială, sindrom nefrotic și insuficiență renală
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente	Fatigabilitate
	Rare	Edem
Tulburări cardiace	Cu frecvență necunoscută	Insuficiență cardiacă, infarct miocardic
Tulburări vasculare	Cu frecvență necunoscută	Hipertensiune arterială

Studiile clinice sugerează că utilizarea ibuprofenului în special în doze mari (2400 mg/zi), se poate asocia cu un risc ușor crescut de evenimente trombotice arteriale (de exemplu infarct miocardic sau accident vascular cerebral) (vezi pct. 4.4).

Ulcerale gastrointestinale, perforațiile sau sângerările pot fi uneori letale, mai ales la persoanele în vârstă (vezi pct. 4.4).

Ibuprofen poate determina prelungirea timpului de sângerare prin inhibarea reversibilă a agregării plachetare.

În majoritatea cazurilor în care a fost raportată meningită aseptică, a existat o formă de boală autoimună preexistentă (mai ales lupus eritematos sistemic și boli ale țesutului conjunctiv înrudite).

Asociate cu tratamentul cu AINS au fost raportate edeme, hipertensiune arterială și insuficiență cardiacă, precum și agravarea colitei ulcerative și a bolii Crohn.

Efectele opioidelor

Codeina poate avea efectele tipice opioidelor. Prezența și severitatea acestor simptome depind de doza utilizată, de durata tratamentului și de sensibilitatea individuală. Efectele includ:

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Bronhospasm, deprimare respiratorie

Tulburări psihice

Confuzie

Tulburări ale sistemului nervos

Frecvente: amețeli, sedare și somnolență, astenie

Tulburări gastro-intestinale

Frecvente: constipație, greață și vărsături

Tulburări ale sistemului imunitar

Erupții cutanate tranzitorii, urticarie, reacții alergice

Tulburări renale și ale căilor urinare

Retenție urinară

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Pot apărea toleranță și dependență, în special asociate cu utilizarea pe termen lung a unor cantități mari de codeină. Riscul de apariție a dependenței de codeină este mic în comparație cu morfina, însă trebuie luată în considerare această posibilitate.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.
Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478-RO
e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Ibuprofen

Toxicitate

În general, nu au fost observate semne și simptome de toxicitate la doze mai mici de 100 mg/kg la copii sau adulți. Cu toate acestea, în unele cazuri, poate fi necesar tratament de susținere. La copii au fost observate semne și simptome de toxicitate după ingerarea a 400 mg/kg sau a unei doze mai mari.

Simptome

Majoritatea pacienților care au ingerat cantități semnificative de ibuprofen vor manifesta simptome într-un interval de 4 până la 6 ore.

Cele mai frecvent raportate simptome ale supradozajului includ greață, vărsături, dureri abdominale, letargie și somnolență. Efectele asupra sistemului nervos central (SNC) includ cefalee, tinitus, amețeli, convulsii și pierdere a cunoștinței. Rar au fost raportate, de asemenea, nistagmus, acidoză metabolică, hipotermie, efecte renale, hemoragie gastrointestinală, comă, apnee și deprimare a SNC și a sistemul respirator. A fost raportată toxicitate cardiovasculară, incluzând hipotensiune arterială, bradicardie și tahicardie. În cazurile de supradozaj semnificativ, sunt posibile insuficiență renală și deteriorare hepatică.

Codeină

Simptomele raportate în cazul supradozajului acut de codeină includ exaltare, anxietate, somnolență, stare de confuzie, cefalee, convulsii, modificări ale tensiunii arteriale, aritmie, tahicardie, erupții cutanate, mioză, xerostomie, tulburări gastrointestinale, greață, vărsături, prurit, ataxie și edemă țesutului pielii. Au fost raportate, de asemenea, insuficiență respiratorie și decese.

Tratament

Tratamentul supradozajului cu comprimate de Brufen Plus se bazează pe principiile generale privind tratamentul intoxicației medicamentoase și utilizarea de cărbune activat. În cazul în care cantitatea de ibuprofen ingerată cu o oră înainte depășește 400 mg/kg, se recomandă evacuare gastrică urmată de măsuri suportive. În cazul în care este necesar trebuie corectat echilibrul hidro-electrolitic. Nu există un antidot specific pentru supradozajul cu ibuprofen. În caz de supradozaj de codeină, poate fi administrată parenteral naloxonă odată cu resuscitarea, dacă s-a produs o deprimare respiratorie și/sau cardiovasculară severă. Pentru cele mai recente informații, contactați centrul local de toxicologie.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Opioide în combinație cu analgezice neopioide. Cod ATC: N02AJ08

Ibuprofen este un derivat de acid propionic cu efecte analgezice, antipiretice și antiinflamatorii. Se consideră că acționează la nivel periferic prin inhibarea sintezei de prostaglandine și influențarea neurotransmițătorilor chimici pentru durere.

Datele experimentale sugerează că ibuprofenul poate inhiba competitiv efectul acidului acetilsalicilic în doză scăzută asupra agregării plachetare, atunci când sunt administrate concomitent. Unele studii farmacodinamice arată că, atunci când s-au administrat doze unice de ibuprofen 400 mg în intervalul de 8 ore înainte sau în intervalul de 30 de minute după doza cu eliberare imediată de acid acetic salicilic (81 mg), a apărut o scădere a efectului acidului acetilsalicilic asupra formării tromboxanului sau agregării plachetare. Deși există incertitudini în ceea ce privește extrapolarea acestor date la situația clinică, nu se poate exclude posibilitatea ca utilizarea regulată și pe termen lung a ibuprofenului să reducă efectul cardioprotector al acidului acetilsalicilic administrat în doze mici. Se consideră că nu există niciun efect relevant clinic probabil asociat cu utilizarea ocazională de ibuprofen (vezi pct. 4.5).

Codeina este un analgezic slab cu acțiune la nivel central. Codeina își exercită efectele prin receptorii opioizi μ , deși codeina are o afinitate redusă pentru acești receptori și efectul său analgezic se datorează conversiei în morfină. Aproximativ 10% din codeină este metabolizat în morfină. Codeina eliberează histamină mai puternic decât morfină. Codeina, în special în combinație cu alte analgezice cum este paracetamolul, a demonstrat că este eficace în durerea acută nociceptivă. Mecanismele diferite de acțiune ale ibuprofenului și codeinei au ca efect îmbunătățirea efectului analgezic atunci când sunt utilizate în combinație.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Ibuprofenul este un amestec racemic, iar efectul se bazează pe izomerul S (+).

Absorbție

Ibuprofenul este absorbit rapid din tractul gastrointestinal, având o biodisponibilitate de 80-90%. Concentrația plasmatică maximă se atinge la 2 ore (valoarea mediană) după administrarea de Brufen Plus după o masă bogată în grăsimi.

Codeina și sărurile sale sunt absorbite din tractul gastrointestinal și a fost raportată, de asemenea, absorbția rectală. După administrarea orală de Brufen Plus după o masă bogată în grăsimi, concentrațiile plasmatiche maxime de codeină sunt atinse în aproximativ 1,75 ore (valoarea mediană).

Studiile clinice comparative de interacțiune și biodisponibilitate cu Brufen Plus demonstrează că o combinație farmaceutică de ibuprofen și codeină prezintă aceeași biodisponibilitate ca în cazul în care ingredientele active sunt administrate în mod individual. Aceste studii demonstrează că farmacocinetica și biodisponibilitatea combinației celor două substanțe nu afectează farmacocinetica și biodisponibilitatea fiecăruia dintre componente.

Distribuție

Ibuprofenul este legat în proporție mare de proteinele plasmatiche (99%). Ibuprofenul are un volum mic de distribuție, acesta fiind de aproximativ 0,12-0,2 l/kg la adulți.

Codeina se leagă de proteinele plasmatiche în proporție mică 7-25%. Are un volum de distribuție mediu de 2,6 l/kg, indicând distribuție tisulară extinsă. Codeina traversează bariera hemato-encefalică. Concentrațiile plasmatiche nu se corelează cu concentrațiile cerebrale sau cu ameliorarea durerii.

Metabolizare

Ibuprofenul este metabolizat rapid în ficat prin intermediul citocromului P450, preferențial CYP2C9, în doi metaboliți majori inactivi, 2-hidroxiibuprofen și 3-carboxiibuprofen. După ingestia orală a medicamentului, mai puțin de 90% dintr-o doză orală de ibuprofen este prezent în urină sub formă de metaboliți oxidativi și conjugați glucuronici ai acestora. O cantitate foarte mică de ibuprofen este eliminată nemodificată în urină.

Codeina este metabolizată în ficat. Cea mai importantă cale de metabolizare este N-glucuronoconjugarea. O-demetilarea în morfină este mediată de CYP2D6, iar N-demetilarea în norcodeină este mediată de CYP3A4. Alți metaboliți sunt normorfină și hidrocodon.

Eliminare

Eliminarea renală a ibuprofenului este rapidă și completă. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 2 ore. Eliminarea ibuprofenului este practic completă după 24 de ore de la ultima administrare.

Codeina și metaboliții săi se elimină aproape în exclusivitate pe cale renală, în principal prin conjugare cu acidul glucuronic. A fost raportat un timp de înjumătățire în plasmă de 3 până la 4 ore de la administrarea orală sau intramusculară.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

În cazul în care nu există insuficiență renală, există doar mici diferențe ne semnificative clinic între profilul farmacocinetic și eliminarea urinară la tineri și vârstnici.

Eficacitatea clinică a codeinei nu pare să se modifice cu înaintarea în vârstă. Cu toate acestea, vârstnicii sunt mai predispuși la anumite efecte adverse. (Vezi pct. 4.4).

Alte grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală ușoară au fost raportate creșteri a ibuprofen (S)- nelegat, valori mai mari ale ASC pentru ibuprofen (S)- și creșteri a rapoartelor ASC enantiomerică (S/R), comparativ cu voluntarii sănătoși.

La pacienții cu insuficiență renală în stadiu terminal tratați prin dializă, fracțiunea medie liberă de ibuprofen a fost de aproximativ 3%, comparativ cu aproximativ 1% la voluntarii sănătoși. Insuficiența severă a funcției renale poate duce la acumulare de metaboliți ai ibuprofenului. Nu este cunoscută semnificația acestui efect. Metaboliții pot fi eliminați prin hemodializă (vezi pct 4.2, 4.3 și 4.4). Timpul de înjumătățire plasmatică al codeinei a crescut la aproximativ 13 ore la pacienții cu insuficiență renală în stadiu terminal tratați prin dializă, comparativ cu aproximativ 4 ore la voluntarii sănătoși, fără să se înregistreze vreun efect asupra farmacodinamicii. Afectarea severă a funcției renale poate duce la acumulare de codeină și a metaboliților săi. Metaboliții glucuronidați pot fi eliminați prin hemodializă.

Insuficiență hepatică

Afecțiune hepatică de cauză etilică cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată nu a determinat modificarea semnificativă a parametrilor farmacocinetici.

La pacienții cu ciroză hepatică și insuficiență hepatică moderată (scor Child Pugh 6-10) tratați cu ibuprofen racemic a fost observată prelungirea timpului de înjumătățire plasmatică în medie de 2 ori și raportul ASC enantiomerică (S/R) a fost semnificativ mai mic comparativ cu voluntarii sănătoși, sugerând o tulburare în inversarea metabolică a ibuprofen (R)- în enantiomerul activ (S) (vezi pct 4.2, 4.3 și 4.4).

Nu sunt disponibile studii cu codeină la pacienții cu insuficiență hepatică și, prin urmare, farmacocinetica la această grupă de pacienți este necunoscută. Deoarece în cazul pacienților cu ciroză hepatică poate fi afectată capacitatea de oxidare enzimatică, se poate presupune că codeina nu este foarte eficientă la acești pacienți.

5.3 Date preclinice de siguranță

Efectele înregistrate în studiile non-clinice au fost observate numai la expuneri considerate suficient de mari față de expunerea maximă la om, cu relevanță mică pentru utilizarea clinică.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Brufen Plus 400 mg/30 mg comprimate filmate conține următorii excipienți:

Nucleu:

Amidon glicolat de sodiu
Celuloză microcristalină silicifiată
L-leucină
Talc

Film:

Copolimer de acid metacrilic etil acrilat (1:1), dispersie 30%

Talc

Dioxid de titan

Macrogol 6000

Simeticonă emulsie

Carboximetilceluloză de sodiu.

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Brufen Plus 400 mg/30 mg comprimate filmate sunt ambalate în blistere din Al/PVDC-PVC/PVdC, în cutie. Fiecare cutie conține 30 de comprimate filmate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Viatis Healthcare Limited

Damastown Industrial Park, Mulhuddart, Dublin 15,

DUBLIN, Irlanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

11141/2018/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Ianuarie 2014

Reînnoirea autorizației: Noiembrie 2018

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Martie 2022