

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Brufeact 400 mg capsule molli

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula molle contiene 400 mg di ibuprofene

Eccipienti con effetto noto

Ogni capsula molle contiene 72,4 mg di sorbitolo liquido parzialmente disidratato (E 420).
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula molle

Capsule di gelatina molle di forma ovale (circa 16 mm x 10 mm) incolori o leggermente gialle e contenenti una soluzione trasparente.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Brufeact 400 mg è indicato negli adulti e negli adolescenti di peso pari o superiore a 40 kg (a partire dai 12 anni di età) per il trattamento sintomatico a breve termine del dolore da lieve a moderato come, ad esempio, cefalea, mal di denti, dolori mestruali e febbre.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Solo per uso orale a breve termine.

Eventuali effetti indesiderati possono essere ridotti al minimo utilizzando la dose efficace più bassa per la durata più breve necessaria per controllare i sintomi (vedere paragrafo 4.4).

Posologia

Adulti e adolescenti di peso pari o superiore a 40 kg (a partire dai 12 anni di età)

La dose singola raccomandata è di 400 mg (1 capsula) che può essere assunta fino a 3 volte al giorno, se necessario.

L'intervallo tra le dosi deve essere di almeno 6 ore.

Non superare la dose massima giornaliera di 1 200 mg nell'arco di 24 ore.

Popolazione pediatrica

Brufeact 400 mg non è destinato all'uso negli adolescenti di peso inferiore a 40 kg o nei bambini di età inferiore ai 12 anni.

Anziani

Gli anziani sono maggiormente esposti a sviluppare gravi conseguenze a causa di reazioni avverse. Se si ritiene necessario l'uso di FANS, si deve utilizzare la dose minima efficace e per la durata più breve possibile. Durante la terapia con FANS il paziente deve essere monitorato regolarmente per eventuale sanguinamento gastrointestinale.

Compromissione renale

Si deve prestare cautela nei pazienti con compromissione renale da lieve a moderata. La dose deve essere mantenuta il più bassa possibile e deve essere monitorata la funzionalità renale (vedere paragrafo 4.4). Il medicinale è controindicato nei pazienti con insufficienza renale severa (vedere paragrafo 4.3).

Compromissione epatica

Si deve usare cautela nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata. La dose deve essere mantenuta il più bassa possibile (vedere paragrafo 4.4). Il medicinale è controindicato nei pazienti con insufficienza epatica severa (vedere paragrafo 4.3).

Modo di somministrazione

Per somministrazione orale.

La capsula molle deve essere assunta con un bicchiere d'acqua e non deve essere masticata.

Si raccomanda ai pazienti con stomaco sensibile di assumere ibuprofene con del cibo.

Durata del trattamento

Se negli adolescenti di età compresa tra 12 e 18 anni è necessario assumere questo medicinale per un periodo superiore a 3 giorni o se i sintomi peggiorano, è necessario rivolgersi a un medico.

Negli adulti, se il dolore dura oltre 4 giorni, la febbre dura oltre 3 giorni o se il dolore o la febbre peggiorano o compaiono altri sintomi, occorre valutare la situazione clinica.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Anamnesi di reazioni di ipersensibilità (ad es. broncospasmo, asma, rinite, angioedema oppure orticaria) in risposta all'acido acetilsalicilico o ad altri farmaci antinfiammatori non steroidei.
- Ulcera peptica/emorragia in atto o storia di ulcera peptica/emorragia ricorrente (due o più episodi distinti di ulcera o sanguinamento comprovati).
- Anamnesi di sanguinamento o perforazione gastrointestinale correlati a precedente terapia con FANS.
- Compromissione renale severa.
- Compromissione epatica severa.
- Insufficienza cardiaca severa (NYHA classe IV).
- Ultimo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.6).
- Disturbi dell'emopoiesi non chiariti.
- Sanguinamento cerebrovascolare o altro sanguinamento attivo.
- Patologie che comportano un'aumentata tendenza al sanguinamento.
- Disidratazione severa (ad esempio causata da vomito, diarrea o insufficiente assunzione di liquidi).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Eventuali effetti indesiderati possono essere minimizzati utilizzando la dose efficace più bassa per la durata più breve necessaria a controllare i sintomi (vedere paragrafo 4.2 e i rischi gastrointestinali e cardiovascolari di seguito).

Rischi gastrointestinali

Sanguinamento, ulcera o perforazione gastrointestinale, che possono essere fatali, sono stati riportati con tutti i FANS in qualunque momento durante il trattamento, con o senza sintomi di preavviso o un'anamnesi di eventi gastrointestinali.

Il rischio di sanguinamento gastrointestinale, ulcera o perforazione è più elevato con l'aumento delle dosi di FANS, nei pazienti con anamnesi di ulcera, in particolare se complicata dalla presenza di

emorragia o perforazione (vedere paragrafo 4.3) e negli anziani. Questi pazienti devono iniziare il trattamento alla dose minima disponibile.

Per questi pazienti, così come per i pazienti che necessitano di assumere basse dosi concomitanti di acido acetilsalicilico o altri medicinali che possono aumentare il rischio gastrointestinale, deve essere presa in considerazione una terapia di associazione con agenti protettivi (ad esempio misoprostolo o inibitori della pompa protonica) (vedere di seguito e paragrafo 4.5).

I pazienti con un'anamnesi di tossicità gastrointestinale, in particolare gli anziani, devono riferire qualunque sintomo addominale insolito (specialmente il sanguinamento gastrointestinale) in particolare nelle fasi iniziali del trattamento.

Si raccomanda cautela nei pazienti che assumono contemporaneamente medicinali che possono aumentare il rischio di ulcera o sanguinamento, come, ad esempio, corticosteroidi orali, anticoagulanti come il warfarin, inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina o agenti antiaggreganti piastrinici come l'acido acetilsalicilico (vedere paragrafo 4.5).

Quando il sanguinamento o l'ulcera gastrointestinale si verifica in pazienti che stanno assumendo ibuprofene, il trattamento deve essere interrotto immediatamente (vedere paragrafo 4.3).

I FANS devono essere somministrati con cautela a pazienti con un'anamnesi di patologie gastrointestinali (colite ulcerosa, morbo di Crohn) poiché le loro condizioni possono essere esacerbate (vedere paragrafo 4.8).

Rischi cardiovascolari e cerebrovascolari

Prima di iniziare il trattamento nei pazienti con anamnesi di ipertensione e/o insufficienza cardiaca è richiesta cautela (discutere con il medico o farmacista) poiché in associazione al trattamento con i FANS sono stati riscontrati ritenzione di liquidi, ipertensione ed edema.

Studi clinici suggeriscono che l'uso di ibuprofene, in particolare ad alte dosi (2 400 mg/die), può essere associato a un lieve aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (ad esempio, infarto miocardico o ictus). Nel complesso, gli studi epidemiologici non suggeriscono che l'ibuprofene a basso dosaggio (ad esempio $\leq 1\ 200$ mg/die) sia associato a un aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi.

I pazienti con ipertensione non controllata, insufficienza cardiaca congestizia (NYHA II-III), cardiopatia ischemica accertata, arteriopatia periferica e/o malattia cerebrovascolare devono essere trattati con ibuprofene solo dopo attenta considerazione e devono essere evitate dosi elevate (2 400 mg/die).

Si deve inoltre prestare la massima attenzione prima di iniziare un trattamento a lungo termine nei pazienti con fattori di rischio per eventi cardiovascolari (ad esempio ipertensione, iperlipidemia, diabete mellito, fumo), in particolare se sono necessarie dosi elevate di ibuprofene (2 400 mg/die).

In pazienti trattati con ibuprofene sono stati segnalati casi di sindrome di Kounis.

La sindrome di Kounis è stata definita come sintomi cardiovascolari secondari a una reazione allergica o di ipersensibilità associata alla costrizione delle arterie coronarie e che può portare all'infarto miocardico.

Rischi dermatologici

Reazioni avverse cutanee severe (*Severe cutaneous adverse reactions, SCAR*)

In associazione all'uso di ibuprofene, sono state segnalate reazioni avverse cutanee severe (SCAR), tra cui dermatite esfoliativa, eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson (SJS), necrolisi epidermica tossica (TEN), reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (sindrome DRESS) e pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP), le quali possono essere rischiose per la vita o fatali (vedere paragrafo 4.8). La maggior parte di queste reazioni si è verificata entro il primo mese.

Se compaiono segni e sintomi che suggeriscono queste reazioni, ibuprofene deve essere sospeso immediatamente e si deve prendere in considerazione un trattamento alternativo (se appropriato).

Compromissione renale e/o epatica

Ibuprofene deve essere usato con cautela nei pazienti con anamnesi di malattia epatica o renale e soprattutto durante il trattamento concomitante con diuretici, poiché occorre tenere in considerazione che l'inibizione delle prostaglandine può causare ritenzione di liquidi e deterioramento della funzionalità renale. Se somministrato a questi pazienti, la dose di ibuprofene deve essere mantenuta il più bassa possibile e la funzionalità renale deve essere monitorata regolarmente (vedere paragrafi 4.3 e 4.8).

In caso di disidratazione, è necessario garantire un sufficiente apporto di liquidi.

Negli adolescenti disidratati esiste il rischio di compromissione renale.

In generale, l'uso regolare di analgesici, in particolare la combinazione di diverse sostanze analgesiche, può portare a danni renali permanenti, con il rischio di insufficienza renale (nefropatia da analgesici). Gli anziani e i pazienti affetti da insufficienza renale, insufficienza cardiaca, disfunzione epatica e coloro in trattamento con diuretici o ACE inibitori corrono un rischio elevato di sviluppare questa reazione. Di solito l'interruzione della terapia con FANS determina il ripristino dello stato precedente al trattamento.

Come altri FANS, ibuprofene può provocare lievi aumenti transitori di alcuni parametri epatici, nonché aumenti significativi delle transaminasi (SGOT e SGPT). In caso di aumento significativo di questi parametri, il trattamento deve essere interrotto (vedere paragrafi 4.2 e 4.3).

Mascheramento dei sintomi delle infezioni sottostanti

Ibuprofene è in grado di mascherare i sintomi di un'infezione, ritardando l'inizio di un trattamento appropriato e peggiorando quindi la prognosi dell'infezione. Questo è stato osservato nella polmonite batterica extraospedaliera e nelle complicanze batteriche della varicella. Quando Brufeact viene somministrato per alleviare la febbre o il dolore associati a un'infezione, si raccomanda di monitorare l'infezione. In contesti non ospedalieri, il paziente deve rivolgersi a un medico se i sintomi persistono o peggiorano.

Anziani

Negli anziani si verificano con maggiore frequenza reazioni avverse ai FANS, in particolare sanguinamento e perforazione gastrointestinale, che possono essere fatali (vedere paragrafo 4.2).

Altri

Come con altri FANS, possono inoltre verificarsi reazioni allergiche, come, ad esempio, reazioni anafilattiche/anafilattoidi, senza una precedente esposizione al medicinale. Molto raramente si osservano reazioni da ipersensibilità acute severe (ad esempio, shock anafilattico). Ai primi segni di una reazione da ipersensibilità dopo l'assunzione di ibuprofene, la terapia deve essere interrotta. Le misure necessarie dal punto di vista medico, in base ai sintomi, devono essere intraprese da personale specializzato.

Patologie respiratorie

Il broncospasmo può essere peggiorato in pazienti affetti da o con un'anamnesi di asma bronchiale o malattia allergica (vedere paragrafo 4.3).

LES e malattia del tessuto connettivo mista

In rari casi è stata osservata meningite asettica in pazienti sottoposti a terapia con ibuprofene. Sebbene sia più probabile che si verifichi nei pazienti affetti da lupus eritematoso sistemico (LES) e relative malattie del tessuto connettivo, è stata inoltre segnalata in pazienti che non presentano una malattia cronica sottostante, pertanto è necessario tenerne conto in caso di somministrazione del medicinale (vedere paragrafo 4.8).

Popolazione pediatrica

Nei bambini e negli adolescenti disidratati esiste il rischio di compromissione renale.

Altri FANS

L'utilizzo di ibuprofene deve essere evitato in concomitanza con altri FANS, inclusi gli inibitori selettivi della ciclossigenasi-2 (vedere paragrafo 4.5).

Nei pazienti sottoposti a trattamento a lungo termine con ibuprofene, la funzionalità renale, epatica, ematologica e l'emocromo devono essere monitorati come misura precauzionale.

Nei pazienti sottoposti a interventi chirurgici importanti è richiesto uno specifico monitoraggio medico durante la somministrazione.

Durante il trattamento a lungo termine con dosi elevate di analgesici, potrebbero verificarsi cefalee che non devono essere trattate con dosi più elevate del medicinale.

In casi eccezionali, la varicella può essere causa di infezioni cutanee severe e complicanze dei tessuti molli. Ad oggi non si può escludere il ruolo dei FANS nel peggioramento di queste infezioni. Pertanto, in caso di varicella, si deve evitare la somministrazione di ibuprofene.

Nei pazienti affetti da porfiria acuta intermittente, ibuprofene deve essere utilizzato solo dopo una rigorosa valutazione del rapporto beneficio/rischio..

Il consumo concomitante di alcol con FANS, incluso ibuprofene, può aumentare il rischio di effetti avversi sul tratto gastrointestinale, come, ad esempio, sanguinamento gastrointestinale, o sul sistema nervoso centrale, probabilmente a causa di un effetto additivo.

Avvertenze sugli eccipienti

Questo medicinale contiene potassio, meno di 1 mmol (39 mg) per capsula, cioè essenzialmente 'senza potassio'.

Questo medicinale contiene 72,4 mg di sorbitolo (sotto forma di sorbitolo liquido parzialmente disidratato) per capsula, equivalente a 1,03 mg/kg.

Interazioni con gli esami diagnostici

- Tempo di sanguinamento (può prolungarsi di 1 giorno dopo l'interruzione del trattamento).
- Concentrazione di glucosio ematico (può diminuire).
- Clearance della creatinina (può diminuire).
- Test cutanei con allergeni.
- Ematocrito o emoglobina (può diminuire).
- Concentrazioni ematiche di azoto ureico e concentrazioni sieriche di creatinina e potassio (possono aumentare).
- Con prove di funzionalità epatica: aumento dei valori delle transaminasi.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

In generale, i FANS devono essere usati con cautela se assunti con altri medicinali che possono aumentare il rischio di ulcera e sanguinamento gastrointestinale o disfunzione renale.

Ibuprofene deve essere evitato in associazione con:

- acido acetilsalicilico: la somministrazione concomitante di ibuprofene e acido acetilsalicilico non è generalmente raccomandata a causa del potenziale aumento degli effetti avversi.
- I dati sperimentali suggeriscono che ibuprofene può inibire in modo concorrenziale l'effetto dell'acido acetilsalicilico a basso dosaggio sull'aggregazione piastrinica quando vengono assunti in concomitanza. Sebbene vi siano incertezze riguardo all'extrapolazione di questi dati alla situazione clinica, non si può escludere la possibilità che l'uso regolare e a lungo termine di ibuprofene possa ridurre l'effetto cardioprotettivo dell'acido acetilsalicilico a basso dosaggio. Con l'uso occasionale di ibuprofene non si ritiene probabile alcun effetto clinicamente rilevante (vedere paragrafo 5.1);
- altri FANS, compresi gli inibitori selettivi della ciclossigenasi-2: evitare l'uso concomitante di due o più FANS (compreso acido acetilsalicilico), poiché questo può comportare un aumento del rischio di reazioni avverse (vedere paragrafo 4.4).

Ibuprofene deve essere utilizzato con cautela in associazione con:

- *agenti antiaggreganti piastrinici e inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI)*: aumento del rischio di sanguinamento gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4). I FANS non devono essere associati a ticlopidina a causa del rischio di un effetto additivo nell'inibizione della funzione piastrinica;
- *anticoagulanti*: i FANS possono potenziare gli effetti degli anticoagulanti come il warfarin (vedere paragrafo 4.4);
- *mifepristone*: i FANS non devono essere somministrati entro 8-12 giorni dalla somministrazione di mifepristone in quanto potrebbero ridurne gli effetti;
- *idantoine e sulfonamidi*: gli effetti tossici di queste sostanze possono essere aumentati. I livelli plasmatici di fenitoina possono aumentare durante il trattamento in associazione con ibuprofene;
- *litio*: i FANS possono aumentare i livelli plasmatici di litio, eventualmente riducendo la clearance renale. La somministrazione concomitante deve essere evitata a meno che non vengano monitorati i livelli di litio. Si deve prendere in considerazione la riduzione della dose di litio;
- *metotrexato somministrato a dosi pari o superiori a 15 mg/settimana*: se i FANS e metotrexato vengono somministrati entro un intervallo di 24 ore, potrebbe verificarsi un aumento dei livelli plasmatici di metotrexato (sembra che la clearance renale possa essere ridotta dall'effetto dei FANS), con conseguente aumento del rischio di tossicità di metotrexato. L'uso di ibuprofene deve quindi essere evitato nei pazienti sottoposti a trattamento con metotrexato ad alto dosaggio;
- *metotrexato somministrato a basse dosi, inferiori a 15 mg/settimana*: ibuprofene aumenta i livelli di metotrexato. Se utilizzato in combinazione con metotrexato a basso dosaggio, i valori ematici del paziente devono essere attentamente monitorati, soprattutto durante le prime settimane di somministrazione concomitante. Sarà inoltre necessario un monitoraggio più attento in caso di deterioramento della funzionalità renale, anche lieve, e nei pazienti anziani, nonché un monitoraggio della funzionalità renale per prevenire una possibile riduzione della clearance del metotrexato;
- *glicosidi cardiaci (digossina)*: i FANS possono aggravare l'insufficienza cardiaca, ridurre la velocità di filtrazione glomerulare e aumentare i livelli plasmatici di glicosidi. I FANS possono aumentare i livelli plasmatici di digossina, aumentando così il rischio di tossicità da digossina;
- *pentossifillina*: nei pazienti sottoposti a trattamento con ibuprofene in associazione a pentossifillina, il rischio di sanguinamento può aumentare, pertanto si raccomanda di monitorare il tempo di sanguinamento;
- *probenecid e sulfonpirazone*: possono causare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di ibuprofene. Questa interazione può essere dovuta a un meccanismo inibitorio nel sito di secrezione tubulare renale e glucuronidazione e può richiedere un aggiustamento della dose di ibuprofene;
- *antibiotici chinolonici*: dati sugli animali indicano che i FANS possono aumentare il rischio di convulsioni associate agli antibiotici chinolonici. I pazienti che assumono FANS e chinoloni possono presentare un rischio maggiore di sviluppare convulsioni;
- *tiazidi, sostanze correlate ai tiazidi, diuretici dell'ansa e diuretici risparmiatori di potassio*: i FANS possono contrastare l'effetto diuretico di questi medicinali. L'uso contemporaneo di un FANS e di un diuretico può aumentare il rischio di nefrotossicità, causata dai FANS, a causa della riduzione del flusso sanguigno renale. Come con altri FANS, il trattamento concomitante con diuretici risparmiatori di potassio può essere associato ad un aumento dei livelli di potassio, ed è quindi necessario monitorare i livelli plasmatici di questo ione;
- *sulfaniluree*: i FANS possono potenziare l'effetto ipoglicemico delle sulfaniluree spiazzando il loro legame con le proteine plasmatiche. Potrebbe essere necessario aggiustare il dosaggio di questi medicinali.
- *ciclosporina, tacrolimus*: la loro somministrazione contemporanea con FANS può aumentare il rischio di nefrotossicità a causa della ridotta sintesi renale di prostaglandine. In caso di somministrazione concomitante, la funzionalità renale deve essere attentamente monitorata;
- *antipertensivi (ACE inibitori e antagonisti dell'angiotensina II) e diuretici*: poiché i FANS possono ridurre gli effetti di questi medicinali. In alcuni pazienti con funzionalità renale compromessa (ad esempio, pazienti disidratati o pazienti anziani con funzionalità renale compromessa), la somministrazione concomitante di un ACE inibitore o di un antagonista dell'angiotensina II e di agenti che inibiscono la ciclossigenasi può causare un ulteriore deterioramento della funzionalità renale, inclusa una possibile insufficienza renale acuta, solitamente reversibile. Tali interazioni devono essere prese in considerazione nei pazienti che assumono un coxib in concomitanza con ACE inibitori o antagonisti dell'angiotensina II. Pertanto, l'associazione deve essere somministrata con

cautela, in particolare negli anziani. I pazienti devono essere idratati adeguatamente e dopo l'inizio della terapia concomitante si deve prendere in considerazione il monitoraggio della funzionalità renale, che in seguito andrà ripetuto periodicamente. I diuretici possono aumentare il rischio di nefrotossicità dei FANS;

- *trombolitici*: possono aumentare il rischio di sanguinamento;
- *zidovudina*: vi è un aumentato rischio di tossicità ematologica quando i FANS sono somministrati con zidovudina. Vi è evidenza di un aumento del rischio di ematrosi ed ematoma nei pazienti emofilici HIV (+) sottoposti a trattamento concomitante con zidovudina e ibuprofene;
- *aminoglicosidi*: i FANS possono ridurre l'escrezione degli aminoglicosidi;
- *estratti vegetali*: il Ginko biloba può potenziare il rischio di emorragia in associazione con i FANS;
- *corticosteroidi*: aumento del rischio di sanguinamento o ulcera gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4);
- *agenti antiaggreganti piastrinici e inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI)*: possono aumentare il rischio di sanguinamento gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4);
- *cibo*: la somministrazione di ibuprofene insieme al cibo rallenta la velocità di assorbimento (vedere paragrafo 5.2);
- *baclofene*: l'ibuprofene può produrre una maggiore tossicità del baclofene, a causa del possibile accumulo dovuto all'insufficienza renale causata dall'ibuprofene;
- *resine a scambio ionico*: la somministrazione di ibuprofene con resine a scambio ionico (colestiramina) determina una diminuzione dell'assorbimento dell'ibuprofene con possibile diminuzione del suo effetto per fissaggio del medicinale ai punti anionici della resina;
- *tacrina*: la somministrazione di ibuprofene insieme alla tacrina determina un aumento della tossicità della tacrina, con episodi di delirium, dovuti al possibile spiazzamento del suo legame con le proteine plasmatiche;
- *inibitori del CYP2C9*: la somministrazione concomitante di ibuprofene con inibitori del CYP2C9 può aumentare l'esposizione all'ibuprofene (substrato del CYP2C9). In uno studio con voriconazolo e fluconazolo (inibitori del CYP2C9), è stato dimostrato un aumento dell'esposizione all'S(+)-ibuprofene pari a circa l'80-100%. Si deve prendere in considerazione la riduzione della dose di ibuprofene quando si somministrano contemporaneamente potenti inibitori del CYP2C9, in particolare quando l'ibuprofene ad alto dosaggio viene somministrato in associazione con voriconazolo o fluconazolo.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

L'inibizione della sintesi delle prostaglandine può influenzare negativamente la gravidanza e/o lo sviluppo embrionale/fetale. I dati ottenuti dagli studi epidemiologici suggeriscono un incremento del rischio di aborto spontaneo, di malformazione cardiaca e gastroschisi in seguito all'uso di un inibitore della sintesi delle prostaglandine all'inizio della gravidanza. Il rischio assoluto di malformazioni cardiovascolari è aumentato da meno dell'1% fino a circa l'1,5%. Si ritiene che il rischio aumenti con la dose e la durata della terapia.

Negli animali, è stato dimostrato che la somministrazione di un inibitore della sintesi delle prostaglandine provoca un aumento delle perdite pre e post impianto e della mortalità embrio/fetale. In aggiunta, un'aumentata incidenza di diverse malformazioni, incluse quelle cardiovascolari, è stata riportata in animali a cui era stato somministrato un inibitore della sintesi delle prostaglandine durante il periodo organogenetico.

A partire dalla 20ª settimana di gravidanza, l'uso di ibuprofene può causare oligoidramnios derivante da disfunzione renale fetale. Questo effetto può verificarsi poco dopo l'inizio del trattamento e solitamente è reversibile all'interruzione. Inoltre, a seguito del trattamento somministrato nel secondo trimestre, sono stati segnalati casi di costrizione del dotto arterioso la maggior parte dei quali si è risolta dopo l'interruzione del trattamento. Pertanto, ibuprofene non deve essere somministrato durante il primo e il secondo trimestre di gravidanza, a meno che non sia chiaramente necessario. Se si usa ibuprofene in una donna che sta tentando il concepimento o durante il primo e il secondo trimestre di gravidanza, la dose deve essere mantenuta al livello più basso possibile e la durata del trattamento deve essere la più breve possibile. Si deve prendere in considerazione il monitoraggio prenatale per l'oligoidramnios e la

costrizione del dotto arterioso dopo l'esposizione all'ibuprofene per diversi giorni a partire dalla 20ª settimana di gestazione in poi. Ibuprofene deve essere interrotto se si riscontra oligoidramnios o costrizione del dotto arterioso.

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

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

La madre e il neonato, al termine della gravidanza, a:

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

Di conseguenza, ibuprofene è controindicato durante l'ultimo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 5.3).

Allattamento

L'ibuprofene e i suoi metaboliti possono essere presenti nel latte materno in concentrazioni molto piccole. Non sono noti effetti dannosi sui lattanti, pertanto non è necessario interrompere l'allattamento al seno nei trattamenti a breve termine alle dosi raccomandate in caso di dolore e febbre lievi o moderati.

Fertilità

Sulla base di alcune evidenze disponibili, i medicinali che inibiscono la ciclossigenasi/sintesi della prostaglandina possono compromettere la fertilità femminile attraverso un effetto sull'ovulazione e non sono raccomandati per le donne che stanno cercando di concepire. Il fenomeno è reversibile dopo sospensione del trattamento.

Se ibuprofene viene utilizzato da donne che desiderano una gravidanza, è opportuno utilizzare le dosi più basse per il periodo di tempo più breve possibile. Nelle donne che hanno difficoltà a concepire o che si stanno sottoponendo a esami sulla fertilità, si deve prendere in considerazione l'interruzione di questo medicinale.

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

Se viene somministrata una dose singola di ibuprofene o per un breve periodo, Brufeact 400 mg capsule molli ha un'influenza trascurabile o nulla sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

I pazienti che manifestano capogiri, vertigine, disturbi visivi o altre patologie del sistema nervoso centrale durante l'assunzione di ibuprofene devono astenersi dal guidare veicoli o utilizzare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Il seguente elenco di effetti avversi comprende tutte le reazioni avverse note al trattamento con ibuprofene, anche in caso di terapia ad alto dosaggio e a lungo termine nei pazienti affetti da reumatismi. Le frequenze accertate, che vanno oltre le segnalazioni molto rare, si riferiscono all'uso a breve termine di dosi giornaliere fino ad un massimo di 1 200 mg di ibuprofene per forme farmaceutiche orali.

È opportuno notare che i seguenti effetti avversi sono prevalentemente dose-dipendenti e variano da persona a persona.

Gli eventi avversi osservati più frequentemente sono quelli gastrointestinali.

Possono verificarsi ulcere peptiche, perforazione o sanguinamento gastrointestinale, in alcuni casi fatali, soprattutto nei pazienti anziani (vedere paragrafo 4.4).

Sono stati inoltre segnalati nausea, vomito, diarrea, flatulenza, stipsi, dispepsia, dolore addominale, melena, ematemesi, stomatite ulcerosa, esacerbazione della colite e morbo di Crohn (vedere paragrafo 4.4). La comparsa di gastrite è stata osservata con minore frequenza.

Sono stati segnalati casi di edema, ipertensione e insufficienza cardiaca associati al trattamento con FANS.

Studi clinici suggeriscono che l'uso di ibuprofene, soprattutto ad alte dosi (2 400 mg/die), può essere associato a un lieve aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (ad esempio infarto miocardico o ictus) (vedere paragrafo 4.4).

L'esacerbazione dell'infiammazione correlata a un'infezione (ad esempio, lo sviluppo di fascite necrotizzante) è stata descritta come coincidente con la somministrazione di FANS. È possibile che sia associata al meccanismo d'azione di questi medicinali.

Di seguito sono riportati gli eventi avversi associati a ibuprofene, elencati in base alla classificazione per sistemi e organi e alla frequenza. Le frequenze sono definite come: molto comune ($\geq 1/10$), comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comune (da $\geq 1/1\ 000$, a $< 1/100$), raro (da $\geq 1/10\ 000$, a $< 1/1\ 000$), molto raro ($< 1/10\ 000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). Nell'ambito di ogni classe di frequenza, gli eventi avversi sono riportati in ordine di gravità decrescente.

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Evento avverso
Infezioni ed infestazioni	Molto raro	È stata descritta un'infezione acuta correlata ad un'infezione (ad esempio, lo sviluppo di fascite necrotizzante). In casi eccezionali, durante un'infezione da varicella, possono verificarsi gravi infezioni della cute e complicanze tissutali.
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto raro	Patologie emopoietiche (anemia, leucopenia, trombocitopenia, pancitopenia, agranulocitosi). I primi segni sono: febbre, mal di gola, ulcere orali superficiali, sintomi simil-influenzali, spossatezza severa, sanguinamento e lividura inspiegabili. In questi casi, si deve consigliare al paziente di interrompere il trattamento con questo medicinale, di evitare l'automedicazione con antidolorifici o antipiretici e di rivolgersi a un medico.
Disturbi psichiatrici	Molto raro	Reazioni psicotiche, depressione.
Disturbi del sistema immunitario		Reazioni da ipersensibilità costituite da ¹ :
	Non comune	Orticaria e prurito
	Molto raro	Reazioni da ipersensibilità severe. I sintomi possono includere: edema facciale, gonfiore della lingua, tumefazione della laringe interna con costrizione delle vie aeree, dispnea, tachicardia, ipotensione (anafilassi, angioedema o shock severo). Esacerbazione dell'asma.
	Non nota	Reattività delle vie respiratorie che comprende asma, broncospasmo e dispnea.
Sistema nervoso	Non nota	Cefalea, capogiro, insonnia, agitazione, irritabilità o stanchezza.
	Molto raro	Meningite asettica ²
Patologie dell'occhio	Non comune	Disturbi visivi
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Raro	Tinnito
Patologie cardiache	Molto raro	Insufficienza cardiaca, palpitazioni ed edema, infarto miocardico.

	Non nota	Sindrome di Kounis
Patologie vascolari	Molto raro	Iperensione, vasculite
Patologie gastrointestinali	Comune	Disturbi gastrointestinali come dolore addominale, nausea e dispepsia. Diarrea, flatulenza, stipsi, bruciore di stomaco, vomito e piccole perdite di sangue che possono portare ad anemia in casi eccezionali.
	Non comune	Ulcere gastrointestinali, sanguinamento o perforazione gastrointestinale. Stomatite ulcerosa, esacerbazione della colite e del morbo di Crohn (vedere paragrafo 4.4), gastrite
	Molto raro	Esofagite e formazione di stenosi intestinale di tipo diaframmatico, pancreatite.
Patologie epatobiliari	Molto raro	Disfunzione epatica, danno del fegato, soprattutto durante il trattamento a lungo termine, insufficienza del fegato, epatite acuta
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune	Eruzioni cutanee di vario tipo
	Molto raro	Reazioni avverse cutanee severe (SCAR) (tra cui sindrome di Stevens-Johnson, eritema multiforme, dermatite esfoliativa e necrolisi epidermica tossica). Alopecia.
	Non nota	Reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (sindrome DRESS), pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP) Reazioni da fotosensibilità.
Patologie renali e urinarie	Raro	Danni alle strutture renali (necrosi papillare) e aumento della concentrazione di urea nel sangue.
	Molto raro	Formazione di edema, in particolare nei pazienti con pressione del sangue elevata o insufficienza renale, sindrome nefrosica o nefrite interstiziale, che può essere accompagnata da insufficienza renale acuta.
Esami diagnostici	Raro	Diminuzione dei livelli di emoglobina

¹ Sono state segnalate reazioni da ipersensibilità in seguito al trattamento con ibuprofene. Queste possono consistere in (a) reazioni allergiche non specifiche e anafilassi, (b) attività delle vie respiratorie comprendente asma, asma aggravata, broncospasmo, dispnea o (c) vari disturbi della cute, tra cui eruzioni cutanee di vario tipo, prurito, orticaria, porpora, angioedema e più raramente dermatosi esfoliativa e bollosa (tra cui necrolisi epidermica, sindrome di Stevens-Johnson ed eritema multiforme).

² Il meccanismo patogenetico della meningite asettica indotta da farmaci non è ancora del tutto compreso. Tuttavia, i dati disponibili sulla meningite asettica correlata ai FANS indicano una reazione da ipersensibilità (dovuta a una relazione temporale con l'assunzione di questo medicinale e alla scomparsa dei sintomi dopo l'interruzione del medicinale). È degno di nota che, durante il trattamento con ibuprofene, sono stati osservati singoli casi di sintomi di meningite asettica (quali collo rigido, cefalea, nausea, vomito, febbre o disorientamento) in pazienti affetti da disturbi autoimmuni preesistenti (quali lupus eritematoso sistemico, malattia del tessuto connettivo mista).

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 riportato all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

La maggior parte dei casi di sovradosaggio sono stati asintomatici. Esiste il rischio di sintomatologia con dosi superiori a 80-100 mg/kg di ibuprofene.

L'insorgenza dei sintomi da sovradosaggio si verifica solitamente entro 4 ore. I sintomi lievi sono i più comuni e comprendono dolore addominale, nausea, vomito, letargia, sonnolenza, cefalea, nistagmo, tinnito e atassia. Raramente sono comparsi sintomi moderati o severi, come, ad esempio, sanguinamento gastrointestinale, ipotensione, ipotermia, acidosi metabolica, crisi epilettiche, alterazione della funzionalità renale, coma, dispnea/sindrome da dispnea acuta dell'adulto ed episodi transitori di apnea (nei bambini dopo l'ingestione di grandi quantità).

Può verificarsi acidosi metabolica in caso di intossicazione severa.

L'uso prolungato a dosi superiori a quelle raccomandate o il sovradosaggio possono provocare acidosi renale tubulare e ipokaliemia.

Gestione

La gestione deve essere sintomatica e di supporto e deve includere il mantenimento della pervietà delle vie aeree e il monitoraggio della funzionalità cardiaca e dei parametri vitali fino alla stabilizzazione. Non esiste un antidoto specifico. Per quantità che difficilmente generano sintomi (inferiori a 50 mg/kg di ibuprofene) è possibile somministrare acqua per ridurre al minimo il fastidio gastrointestinale.

Prendere in considerazione la somministrazione orale di carbone attivo se il paziente si presenta entro 1 ora dall'ingestione di una quantità potenzialmente tossica. Lo svuotamento dello stomaco tramite emesi deve essere preso in considerazione solo nei 60 minuti successivi all'ingestione. Pertanto, la lavanda gastrica non deve essere presa in considerazione a meno che il paziente non abbia ingerito una quantità di farmaco potenzialmente letale e non siano trascorsi oltre 60 minuti dall'ingestione del medicinale.

L'efficacia di misure quali la diuresi forzata, l'emodialisi o l'emoperfusione è dubbia, poiché l'ibuprofene si lega intensamente alle proteine plasmatiche.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: farmaci antinfiammatori e antireumatici non steroidei; derivati dell'acido propionico. Codice ATC M01AE01

Meccanismo d'azione

L'ibuprofene è un farmaco antinfiammatorio non steroideo (FANS), con proprietà analgesiche e antipiretiche, che agisce impedendo la sintesi delle prostaglandine, mediante l'inibizione competitiva e reversibile delle diverse isoforme della ciclossigenasi (COX), sia a livello periferico sia nel sistema nervoso centrale.

L'effetto analgesico dei FANS è correlato all'inibizione della produzione eccessiva di prostaglandine (PG). Sembra che abbiano un significativo effetto sensibilizzante sulle terminazioni nocicettive a livello periferico, potenziando l'effetto algogenico della bradichinina. A livello centrale, l'ibuprofene è in grado di inibire la sintesi della COX-3, considerata la frazione catalitica della COX-1, essendo l'isoforma di PG più comune nel sistema nervoso centrale.

L'azione antinfiammatoria è inoltre legata all'inibizione della sintesi di prostaglandine, in quanto la risposta infiammatoria è sempre accompagnata dal rilascio di diversi prostanoidei, dotati di potenti proprietà vasodilatatorie, che provocano un aumento di calibro delle arteriole precapillari, determinando la tipica colorazione rossa della pelle corrispondente alle zone infiammate. Inoltre, potenziano l'effetto della bradichinina e dell'istamina sulla permeabilità vascolare, favorendo la formazione del caratteristico edema infiammatorio.

L'azione antipiretica è legata all'inibizione della sintesi di PGE₁ nell'ipotalamo.

Inoltre, l'ibuprofene inibisce in modo reversibile l'aggregazione piastrinica.

I dati sperimentali suggeriscono che l'ibuprofene può inibire in modo competitivo l'effetto dell'acido acetilsalicilico a basso dosaggio sull'aggregazione piastrinica quando somministrati contemporaneamente. Alcuni studi farmacodinamici mostrano che, quando singole dosi di ibuprofene da 400 mg sono state assunte entro 8 ore prima o entro 30 minuti dopo la somministrazione di acido acetilsalicilico a rilascio immediato (81 mg), si è verificato un effetto ridotto dell'acido acetilsalicilico sulla formazione di trombociti o sull'aggregazione piastrinica. Sebbene vi siano incertezze riguardo all'estrapolazione di questi dati alla situazione clinica, non si può escludere che l'uso di ibuprofene regolare e a lungo termine possa ridurre l'effetto cardioprotettivo dell'acido acetilsalicilico a basso dosaggio. Con l'uso occasionale di ibuprofene non si ritiene probabile alcun effetto clinicamente rilevante (vedere paragrafo 4.5).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

L'ibuprofene è un medicinale che presenta una farmacocinetica lineare.

Assorbimento

Brufeact è costituito da 400 mg di ibuprofene disciolti in un solvente idrofilo in un involucro di gelatina. Una volta ingerito, l'involucro di gelatina si disintegra nei succhi gastrici, rilasciando immediatamente l'ibuprofene solubilizzato, pronto per l'assorbimento. La concentrazione plasmatica massima mediana viene raggiunta circa 30 minuti dopo la somministrazione, se assunto a stomaco vuoto.

Uno studio farmacocinetico ha dimostrato che la concentrazione plasmatica massima media è stata raggiunta più rapidamente con 1 capsula liquida da 400 mg di ibuprofene (32,5 minuti) rispetto a 2 compresse da 200 mg di ibuprofene (90 minuti). Questo studio ha inoltre dimostrato che l'ibuprofene presente nella capsula liquida ha la stessa velocità di assorbimento delle compresse, per cui i due medicinali sono considerati equivalenti dal punto di vista terapeutico.

Se assunto insieme al cibo, il raggiungimento del picco plasmatico potrebbe essere ritardato.

Eliminazione

L'emivita di eliminazione è di circa 2 ore.

L'ibuprofene viene metabolizzato nel fegato in due metaboliti privi di attività farmacologica. L'ibuprofene e i suoi metaboliti sono parzialmente coniugati con l'acido glucuronico. Viene eliminato principalmente attraverso i reni e in gran parte nelle urine, per il 90% sotto forma di metaboliti inattivi coniugati all'acido glucuronico e per il 10% in forma immodificata. L'escrezione del medicinale è praticamente completa 24 ore dopo l'ultima dose somministrata.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La tossicità subcronica e cronica dell'ibuprofene negli esperimenti sugli animali si è manifestata principalmente sotto forma di lesioni e ulcere nel tratto gastrointestinale.

Studi *in vitro* e *in vivo* non hanno fornito prove clinicamente rilevanti di effetti mutageni dell'ibuprofene. Studi condotti su ratti e topi non hanno evidenziato effetti cancerogeni dell'ibuprofene.

L'ibuprofene ha inibito l'ovulazione nei conigli e ha compromesso l'impianto in diverse specie animali (coniglio, ratto, topo). Studi sperimentali condotti su ratti e conigli hanno dimostrato che l'ibuprofene attraversa la placenta. In seguito alla somministrazione di dosi tossiche per le madri, si è verificato un aumento dell'incidenza di malformazioni (difetti del setto ventricolare) nella prole dei ratti.

Studi di valutazione del rischio ambientale hanno dimostrato che l'ibuprofene può rappresentare un rischio per l'ambiente acquatico, in particolare per i pesci.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto della capsula

Macrogol 600

Potassio idrossido (E525)

Acqua depurata

Involucro della capsula

Gelatina (E441)

Sorbitolo liquido parzialmente disidratato (E420)

Acqua depurata

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Brufeact è fornito in confezioni blister.

Confezioni blister

Confezione blister in PVC/PVdC/Al di colore bianco opaco.

Confezioni da 10, 12, 15, 20 o 30 capsule molli.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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.

Questo medicinale può rappresentare un rischio per l'ambiente (vedere paragrafo 5.3).

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mylan S.p.A.

Via Vittor Pisani 20

20124 Milano

Italia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

052587019 - "400 MG CAPSULE MOLLI" 10 CAPSULE IN BLISTER PVC/PVDC/AL

052587021 - "400 MG CAPSULE MOLLI" 12 CAPSULE IN BLISTER PVC/PVDC/AL

052587033 - "400 MG CAPSULE MOLLI" 15 CAPSULE IN BLISTER PVC/PVDC/AL

052587045 - "400 MG CAPSULE MOLLI" 20 CAPSULE IN BLISTER PVC/PVDC/AL

052587058 - "400 MG CAPSULE MOLLI" 30 CAPSULE IN BLISTER PVC/PVDC/AL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco