

## FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Nurofen 400 mg comprimidos recubiertos

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:

Ibuprofeno.....400 mg

Excipientes con efecto conocido:

Sacarosa.....232,2 mg

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos.

Comprimidos recubiertos biconvexos de color blanco o blanquecino e impresos en una de las caras con un logo identificativo de color rojo.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Nurofen está indicado en adultos y adolescentes mayores de 12 años.

Alivio sintomático del dolor ocasional leve o moderado, como dolor de cabeza, dental, menstrual, muscular (contracturas) o de espalda (lumbalgia).

Estados febriles.

#### 4.2 Posología y forma de administración

##### Posología

Ajustar siempre a la dosis menor que sea efectiva y durante el menor tiempo posible de tratamiento para minimizar la aparición de reacciones adversas.

Adultos y adolescentes mayores de 12 años (en adolescentes con peso  $\geq$  40 kg): se tomará una dosis de 400 mg (1 comprimido) cada 6-8 horas, si fuera necesario.

No se tomarán más de 1.200 mg al cabo de 24 horas.

Pacientes mayores de 65 años: se debe evaluar la posología, ya que cabe la posibilidad que se necesite una reducción de la dosis habitual.

Pacientes con insuficiencia renal, hepática o cardíaca: reducir la dosis (ver sección 4.4). No

se debe utilizar ibuprofeno en pacientes con insuficiencia renal, hepática o cardiaca grave (ver sección 4.3).

#### Forma de administración

Este medicamento se administra por vía oral.

Tomar el medicamento con las comidas o con leche, especialmente si se notan molestias digestivas.

En adolescentes de 12 a 18 años, si se requiere el uso de este medicamento durante más de 3 días o si los síntomas empeoran, se deberá evaluar la situación clínica.

En adultos, si el dolor se mantiene durante más de 5 días, la fiebre más de 3 días, o bien el dolor o la fiebre empeoran o aparecen otros síntomas, se evaluará la situación clínica.

### **4.3 Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad conocida al ibuprofeno, a otros AINEs o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Pacientes que hayan experimentado crisis de asma, rinitis aguda, urticaria, edema angioneurótico u otras reacciones de tipo alérgico tras haber utilizado ibuprofeno, ácido acetilsalicílico u otros AINEs.
- Pacientes con antecedentes de hemorragia gastrointestinal o perforación relacionados con tratamientos anteriores con AINEs. Úlcera péptica/hemorragia gastrointestinal activa o recidivante (dos o más episodios diferentes de ulceración o hemorragia comprobados).
- Pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal activa.
- Pacientes con disfunción renal grave (ver sección 4.4).
- Pacientes con disfunción hepática grave (ver sección 4.4).
- Pacientes con diátesis hemorrágica u otros trastornos de la coagulación.
- Pacientes con insuficiencia cardiaca grave (ver sección 4.4).
- Durante el tercer trimestre de la gestación (ver sección 4.6).

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Las reacciones adversas pueden reducirse si se utiliza la menor dosis eficaz durante el menor tiempo posible para controlar los síntomas (ver sección 4.2 y riesgos gastrointestinal y cardiovasculares a continuación).

#### **Riesgos gastrointestinales:**

Hemorragias gastrointestinales, úlceras y perforaciones: Durante el tratamiento con AINEs entre los que se encuentra el ibuprofeno, se han notificado hemorragias gastrointestinales, úlceras y perforaciones (que pueden ser mortales) en cualquier momento del mismo, con o sin síntomas previos de alerta y con o sin antecedentes previos de acontecimientos gastrointestinales graves previos.

El riesgo de hemorragia gastrointestinal, úlcera o perforación es mayor cuando se utilizan dosis crecientes de AINEs, en pacientes con antecedentes de úlcera, especialmente si eran úlceras complicadas con hemorragia o perforación (ver sección 4.3), y en los pacientes de edad avanzada. Estos pacientes deben comenzar el tratamiento con la dosis menor posible. Se recomienda prescribir a estos pacientes tratamiento concomitante con agentes protectores (p.e. misoprostol o inhibidores de la bomba de protones); dicho tratamiento combinado también debería considerarse en el caso de pacientes que precisen dosis baja de

ácido acetilsalicílico u otros medicamentos que puedan aumentar el riesgo gastrointestinal (ver a continuación y sección 4.5).

Se debe advertir a los pacientes con antecedentes de toxicidad gastrointestinal, y en especial a los pacientes de edad avanzada, que comuniquen inmediatamente al médico cualquier síntoma abdominal infrecuente (especialmente los del sangrado gastrointestinal) durante el tratamiento y en particular en los estadios iniciales.

Se debe recomendar una precaución especial a aquellos pacientes que reciben tratamientos concomitantes que podrían elevar el riesgo de úlcera o sangrado gastrointestinal como los anticoagulantes orales del tipo dicumarínicos o los medicamentos antiagregantes plaquetarios del tipo ácido acetilsalicílico (ver sección 4.5). Asimismo, se debe mantener cierta precaución en la administración concomitante de corticoides orales y de antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS).

Si se produjera una hemorragia gastrointestinal o una úlcera en pacientes en tratamiento con ibuprofeno, el tratamiento debe suspenderse inmediatamente (ver sección 4.3).

Los AINEs deben administrarse con precaución en pacientes con antecedentes de colitis ulcerosa, o de enfermedad de Crohn, pues podrían exacerbar dicha patología (ver sección 4.8).

#### **Riesgos cardiovasculares y cerebrovasculares:**

Para evitar la aparición de problemas cardiovasculares no se debe sobrepasar la dosis máxima diaria de 1200 mg.

Se debe tener una precaución especial en pacientes con antecedentes de hipertensión y/o insuficiencia cardiaca, ya que se ha notificado retención de líquidos, hipertensión y edema en asociación con el tratamiento con AINEs.

Datos procedentes de ensayos clínicos sugieren que el uso de ibuprofeno, a dosis altas (2.400 mg diarios) y en tratamientos prolongados, se puede asociar a un moderado aumento del riesgo de acontecimientos aterotrombóticos (por ejemplo, infarto de miocardio o ictus). Por otra parte, los estudios epidemiológicos no sugieren que las dosis bajas de ibuprofeno (p.e.  $\leq 1.200$ mg diarios) se asocien con un aumento del riesgo de infarto de miocardio.

En consecuencia, los pacientes que presenten hipertensión, insuficiencia cardiaca congestiva, enfermedad coronaria establecida, arteriopatía periférica y/o enfermedad cerebrovascular no controladas sólo deberían recibir tratamiento con ibuprofeno si el médico juzga que la relación beneficio-riesgo para el paciente es favorable. Esta misma valoración debería realizarse antes de iniciar un tratamiento de larga duración en pacientes con factores de riesgo cardiovascular conocidos (p.e. hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, fumadores).

#### **Riesgos de reacciones cutáneas graves:**

Se han descrito reacciones cutáneas graves, algunas mortales, incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, y necrólisis epidérmica tóxica con una frecuencia muy rara en asociación con la utilización de AINEs (ver sección 4.8). Parece que los pacientes tienen mayor riesgo de sufrir estas reacciones al comienzo del tratamiento: la aparición de dicha reacción adversa ocurre en la mayoría de los casos durante el primer mes de tratamiento. Debe suspenderse inmediatamente la administración de ibuprofeno ante los

primeros síntomas de eritema cutáneo, lesiones en mucosas u otros signos de hipersensibilidad.

**Insuficiencia renal y/o hepática:**

Ibuprofeno debe ser utilizado con precaución en pacientes con historia de enfermedad hepática o renal y especialmente durante el tratamiento simultáneo con diuréticos, ya que debe tenerse en cuenta que la inhibición de prostaglandinas puede producir retención de líquidos y deterioro de la función renal. En caso de ser administrado en estos pacientes, la dosis de ibuprofeno debe mantenerse lo más baja posible, y vigilar regularmente la función renal (ver secciones 4.3 y 4.8).

En caso de deshidratación, debe asegurarse una ingesta suficiente de líquido. En adolescentes deshidratados existe riesgo de deterioro de la función renal.

En general el uso habitual de analgésicos, especialmente la combinación de diferentes sustancias analgésicas, puede llevar a lesiones renales duraderas, con el riesgo de insuficiencia renal (nefropatía analgésica). Tienen un alto riesgo de sufrir esta reacción, los pacientes de edad avanzada y aquellos pacientes con insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca, disfunción hepática, aquellos que están siendo tratados con diuréticos o con IECA. Al interrumpir la terapia con AINEs normalmente se consigue el restablecimiento al estado de pre-tratamiento

Como ocurre con otros AINEs, el ibuprofeno puede producir aumentos transitorios leves de algunos parámetros hepáticos, así como aumentos significativos de las transaminasas (SGOT y SGPT). En caso de producirse un aumento importante de estos parámetros, deberá suspenderse el tratamiento (ver secciones 4.2 y 4.3).

**Uso en pacientes de edad avanzada:**

Los pacientes de edad avanzada sufren una mayor incidencia de reacciones adversas a los AINEs, y concretamente hemorragias y perforación gastrointestinales, que pueden ser mortales (ver sección 4.2).

**Otros:**

Como ocurre con otros AINEs, también pueden producirse reacciones alérgicas, tales como reacciones anafilácticas/anafilactoides, sin exposición previa al fármaco.

**Respiratorio:**

Debe emplearse también con precaución en pacientes que sufren o han sufrido asma bronquial, ya que los AINEs pueden inducir broncoespasmo en este tipo de pacientes (ver sección 4.3).

**Lupus eritematoso sistémico y enfermedad mixta del tejido conectivo:**

Se han comunicado algunos casos de meningitis aséptica con el uso de ibuprofeno. Aunque este efecto es más probable en pacientes con lupus eritematoso sistémico y otras enfermedades del colágeno, también ha sido notificado en algunos pacientes que no padecían una patología crónica, por lo que debe tenerse en cuenta en caso de administrarse el fármaco (ver sección 4.8).

**Otros AINEs:**

Se debe evitar la administración concomitante de ibuprofeno con otros AINEs, incluyendo los inhibidores selectivos de la ciclo-oxigenasa-2 (Coxib) (ver sección 4.5).

Los AINEs pueden enmascarar los síntomas de las infecciones.

En los pacientes sometidos a tratamientos de larga duración con ibuprofeno se deben controlar como medida de precaución la función renal, la función hepática, la función hematológica y los recuentos hemáticos.

Se requiere un especial control médico durante su administración en pacientes inmediatamente después de ser sometidos a cirugía mayor.

Durante el tratamiento a largo plazo con dosis elevadas de analgésicos, pueden producirse dolores de cabeza que no deben tratarse con dosis más elevadas del medicamento.

Excepcionalmente, la varicela puede ser el origen de infecciones cutáneas graves y complicaciones en tejido blando. Hasta la fecha, no puede descartarse el papel de los AINEs en el empeoramiento de estas infecciones. Por lo tanto, debe evitarse la administración de ibuprofeno en caso de varicela.

Ibuprofeno debe ser solamente utilizado tras la valoración estricta del beneficio/riesgo en pacientes con porfiria intermitente aguda.

#### Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene sacarosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, malabsorción de glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento.

#### **Interacciones con pruebas de diagnóstico:**

- *Tiempo de hemorragia (puede prolongarse durante 1 día después de suspender el tratamiento).*
- *Concentración de glucosa en sangre (puede disminuir).*
- *Aclaramiento de creatinina (puede disminuir).*
- *Hematocrito o hemoglobina (puede disminuir).*
- *Concentraciones sanguíneas de nitrógeno ureico y concentraciones séricas de creatinina y potasio (puede aumentar).*
- *Con pruebas de función hepática: incremento de valores de transaminasas.*

#### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

En general, los AINEs deben emplearse con precaución cuando se utilizan con otros fármacos que pueden aumentar el riesgo de ulceración gastrointestinal, hemorragia gastrointestinal o disfunción renal.

Debe evitarse el uso de ibuprofeno en combinación con:

- **Ácido acetilsalicílico (aspirina):** salvo que el médico aconseje una dosis baja (no superior a 75 mg al día), ya que puede aumentar el riesgo de reacciones adversas (ver sección 4.4). Datos experimentales sugieren que el ibuprofeno puede inhibir el efecto de las dosis bajas del ácido acetilsalicílico sobre la agregación plaquetaria cuando se administran de forma concomitante. Sin embargo, las limitaciones de estos datos y las incertidumbres relacionadas con la extrapolación de los datos ex vivo con la situación clínica implica que no puede

llegarse a conclusiones firmes sobre el uso habitual del ibuprofeno y se considera que es probable que no haya un efecto clínicamente relevante con el uso ocasional del ibuprofeno (ver sección 5.1).

- Otros AINEs incluyendo inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2: debe evitarse el uso simultáneo de ibuprofeno con otros AINEs, ya que puede aumentar el riesgo de úlcera gastrointestinal y hemorragia (ver sección 4.4).

El ibuprofeno debe usarse con precaución en combinación con:

- Antiagregantes plaquetarios: aumentan el riesgo de hemorragia gastrointestinal (ver sección 4.4). Los AINEs no deben combinarse con ticlopidina debido al riesgo de un efecto aditivo en la inhibición de la función plaquetaria.
- Anticoagulantes: los AINEs pueden aumentar los efectos de los anticoagulantes tipo dicumarínico (ver sección 4.4).
- Mifepristona: los AINEs no deben administrarse en los 8-12 días posteriores a la administración de la mifepristona ya que estos pueden reducir los efectos de la misma.
- Hidantoínas y sulfamidas: los efectos tóxicos de estas sustancias podrían verse aumentados. Durante el tratamiento simultáneo con ibuprofeno podrían verse aumentados los niveles plasmáticos de fenitoína.
- Litio: los AINEs pueden incrementar los niveles plasmáticos de litio, posiblemente por reducción de su aclaramiento renal. Deberá evitarse su administración conjunta, a menos que se monitoricen los niveles de litio. Debe considerarse la posibilidad de reducir la dosis de litio.
- Metotrexato administrado a dosis de 15 mg/semana o superiores: si se administran AINEs y metotrexato dentro de un intervalo de 24 horas, puede producirse un aumento del nivel plasmático de metotrexato (al parecer, su aclaramiento renal puede verse reducido por efecto de los AINEs), con el consiguiente aumento del riesgo de toxicidad por metotrexato. Por ello, deberá evitarse el empleo de ibuprofeno en pacientes que reciban tratamiento con metotrexato a dosis elevadas.
- Metotrexato administrado a dosis bajas, inferiores a 15 mg/semana: el ibuprofeno aumenta los niveles de metotrexato. Cuando se emplee en combinación con metotrexato a dosis bajas, se vigilarán estrechamente los valores hemáticos del paciente, sobre todo durante las primeras semanas de administración simultánea. Será asimismo necesario aumentar la vigilancia en caso de deterioro de la función renal, por mínimo que sea, y en pacientes de edad avanzada, así como vigilar la función renal para prevenir una posible disminución del aclaramiento de metotrexato.
- Glucósidos cardiotónicos (Digoxina): los AINEs pueden exacerbar la insuficiencia cardíaca, reducir la tasa de filtración glomerular y aumentar los niveles plasmáticos de los glucósidos cardiotónicos. Los AINEs pueden elevar los niveles plasmáticos de digoxina, aumentando así el riesgo de toxicidad por digoxina.
- Pentoxifilina: en pacientes que reciben tratamiento con ibuprofeno en combinación con pentoxifilina puede aumentar el riesgo de hemorragia, por lo que se recomienda monitorizar el tiempo de sangrado.
- Probenecid y sulfinpirazona: podrían provocar un aumento de las concentraciones plasmáticas de ibuprofeno; esta interacción puede deberse a un mecanismo inhibitorio en el lugar donde se produce la secreción tubular renal y la glucuronoconjugación y podría exigir ajustar la dosis de ibuprofeno.
- Antibióticos quinolonas: los datos en animales indican que los AINEs pueden aumentar el riesgo de convulsiones asociadas con antibióticos quinolonas. Los pacientes que toman AINEs y quinolonas pueden tener un mayor riesgo de desarrollar convulsiones.



- Tiazidas, sustancias relacionadas con las tiazidas, diuréticos del asa y diuréticos ahorradores de potasio: los AINEs pueden contrarrestar el efecto diurético de estos fármacos. El empleo simultáneo de un AINE y un diurético puede aumentar el riesgo de nefrotoxicidad, provocada por los AINEs, como consecuencia de una reducción del flujo sanguíneo renal. Como ocurre con otros AINEs, el tratamiento concomitante con diuréticos ahorradores de potasio podría ir asociado a un aumento de los niveles de potasio, por lo que es necesario vigilar los niveles plasmáticos de este ion.
- Sulfonilureas: los AINEs podrían potenciar el efecto hipoglucemiante de las sulfonilureas, por desplazamiento de su unión a proteínas plasmáticas. Puede ser necesario ajustar la dosis de éstas.
- Ciclosporina, tacrolimus: su administración simultánea con AINEs puede aumentar el riesgo de nefrotoxicidad debido a la reducción de la síntesis renal de prostaglandinas. En caso de administrarse concomitantemente, deberá vigilarse estrechamente la función renal.
- Antihipertensivos (incluidos los inhibidores de la ECA, antagonistas de la angiotensina II y betabloqueantes): los AINEs pueden reducir la eficacia de los antihipertensivos. En algunos pacientes con insuficiencia renal (p.ej. pacientes deshidratados o pacientes de edad avanzada con insuficiencia renal), la administración conjunta de inhibidores de la ECA, betabloqueantes, antagonistas de la angiotensina II e inhibidores de la ciclooxigenasa, puede causar un mayor deterioro de la función renal o incluso insuficiencia renal aguda, la cual suele ser reversible. Estas interacciones deberían tenerse en cuenta en pacientes tratados conjuntamente con coxib e inhibidores de la ECA o antagonistas de la angiotensina II. Por tanto esta asociación debería administrarse con precaución, especialmente en pacientes de edad avanzada. Los pacientes deben estar bien hidratados y se debe considerar la monitorización de la función renal en caso de iniciar un tratamiento conjunto y después, de forma periódica.
- Trombolíticos: podrían aumentar el riesgo de hemorragia.
- Zidovudina: puede aumentar el riesgo de toxicidad hematológica cuando los AINEs se administran con zidovudina. Existe un mayor riesgo de hemartrosis y hematomas en hemofílicos VIH (+) que reciben tratamiento concomitante con zidovudina e ibuprofeno.
- Aminoglucósidos: los AINEs pueden disminuir la excreción de los aminoglucósidos.
- Extractos de hierbas: Ginkgo biloba puede potenciar el riesgo de hemorragia con los AINEs.
- Corticosteroides: pueden también aumentar el riesgo de úlcera o sangrado gastrointestinales (ver sección 4.4).
- Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) pueden también aumentar el riesgo de sangrado gastrointestinal (ver sección 4.4).
- Alimentos: la administración de ibuprofeno junto con alimentos retrasa la velocidad de absorción (ver sección 5.2).
- Baclofeno: el ibuprofeno puede producir potenciación de la toxicidad del baclofeno, por posible acumulación debido a la insuficiencia renal causada por el ibuprofeno.
- Resinas de intercambio iónico: la administración de ibuprofeno con resinas de intercambio iónico (colestiramina) produce disminución de la absorción de ibuprofeno con posible disminución de su efecto, por fijación del fármaco a los puntos aniónicos de la resina.
- Tacrina: la administración de ibuprofeno conjuntamente con tacrina produce potenciación de la toxicidad de la tacrina, con episodios de delirio, por posible desplazamiento de su unión a proteínas plasmáticas.
- Inhibidores del CYP2C9: la administración concomitante de ibuprofeno con inhibidores del CYP2C9 pueden aumentar la exposición al ibuprofeno (sustrato del CYP2C9). En un

estudio realizado con voriconazol y fluconazol (inhibidores del CYP2C9), se observó un incremento de la exposición a S(+)-ibuprofeno del 80 al 100%. Se debe considerar una reducción de la dosis de ibuprofeno cuando se administre un potente inhibidor del CYP2C9 de forma concomitante, especialmente cuando se administren dosis altas de ibuprofeno.

#### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Embarazo:

La inhibición de la síntesis de las prostaglandinas afecta de forma adversa al embarazo y/o al desarrollo embrio-fetal. Existen datos de estudios epidemiológicos que sugieren un aumento de riesgo de aborto y de malformación cardíaca y gastrosquisis después de utilizar inhibidores de la síntesis de prostaglandinas al principio del embarazo. El riesgo absoluto de malformaciones cardiovasculares se incrementó de menos del 1%, hasta aproximadamente 1,5%. Se supone que el riesgo aumenta en función de la dosis y la duración de la terapia. En animales, la administración de un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas ha demostrado un aumento de la pérdida pre y post-implantación y de letalidad embriofetal. Además se ha notificado una mayor incidencia de malformaciones diversas, incluyendo malformaciones cardiovasculares, en animales que recibieron un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas durante la fase de organogénesis de la gestación.

No se deberá administrar ibuprofeno durante el primer y segundo trimestre del embarazo a menos que sea absolutamente necesario.

Todos los inhibidores de la síntesis de las prostaglandinas pueden exponer:

A/ Al feto, durante el tercer trimestre del embarazo, a:

- toxicidad cardiopulmonar (con cierre prematuro del ductus arteriosus e hipertensión pulmonar),
- disfunción renal, que puede progresar a fallo renal con oligo-hidroamniosis

B/ A la madre, al final del embarazo, a:

- posible prolongación del tiempo de sangrado y efecto antiagregante, que puede producirse incluso a dosis muy bajas,
- inhibición de contracciones uterinas, que daría lugar a un retraso o prolongación del parto (con una tendencia mayor al sangrado en la madre y en el niño).

Por lo tanto, este medicamento está contraindicado durante el tercer trimestre de embarazo.

##### Lactancia:

El ibuprofeno y sus metabolitos pueden pasar a la leche materna en concentraciones muy pequeñas. No se conocen efectos perjudiciales en lactantes, por lo que no es necesario interrumpir la lactancia en tratamientos a corto plazo a las dosis recomendadas para dolor leve o moderado y fiebre.

##### Fertilidad:

Existen algunos datos que indican que el uso de las sustancias que inhiben la ciclooxigenasa/síntesis de prostaglandinas pueden alterar la fertilidad femenina mediante un



efecto sobre la ovulación y no se recomienda en mujeres que están intentando concebir. Este efecto es reversible al suspender el tratamiento. Si ibuprofeno es utilizado por mujeres que desean quedarse embarazadas, se deberán emplear las dosis más bajas y durante el menor tiempo posible. En mujeres con dificultades para concebir o que están siendo sometidas a una investigación de fertilidad, se debería considerar la suspensión de este medicamento.

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

Si se administra una sola dosis de ibuprofeno o durante un periodo corto, no es necesario adoptar precauciones especiales.

Los pacientes que experimenten mareo, vértigo, alteraciones visuales u otros trastornos del sistema nervioso central mientras estén tomando ibuprofeno, deberán abstenerse de conducir o manejar maquinaria.

#### **4.8 Reacciones adversas**

La siguiente lista de reacciones adversas abarca todas las reacciones adversas de las que se tiene conocimiento en tratamiento con ibuprofeno, también en terapias a dosis altas y de larga duración en pacientes con reumatismo. Las frecuencias establecidas, que van más allá de notificaciones muy raras, hacen referencia al uso a corto plazo de dosis diarias de hasta un máximo de 1200 mg de ibuprofeno para formas farmacéuticas orales.

Debe tenerse en cuenta que las siguientes reacciones adversas son predominantemente dosis dependientes y varían interindividualmente.

Las reacciones adversas que se observan con mayor frecuencia son de naturaleza gastrointestinal. Pueden producirse úlceras pépticas, perforación o hemorragia gastrointestinal, en algunos casos mortales, especialmente en los pacientes de edad avanzada (ver sección 4.4). También se han notificado náuseas, vómitos, diarrea, flatulencia, constipación, dispepsia, dolor abdominal, melena, hematemesis, estomatitis ulcerosa, exacerbación de colitis y enfermedad de Crohn (ver sección 4.4.). Se ha observado menos frecuentemente la aparición de gastritis.

Se ha notificado asociado al tratamiento con AINEs edema, hipertensión, e insuficiencia cardíaca.

Datos epidemiológicos y de ensayos clínicos sugieren que el uso de ibuprofeno, especialmente a dosis elevadas (2.400 mg diarios) y en tratamientos a largo plazo pueden asociarse con un pequeño aumento del riesgo de acontecimientos arteriales trombóticos (p.ej. infarto de miocardio o ictus) (ver sección 4.4).

Se ha descrito la agudización de inflamaciones relacionadas con una infección (p. ej., desarrollo de una fascitis necrosante) coincidiendo con la administración de AINEs. Posiblemente, se asocia con el mecanismo de acción de estos fármacos.

Las reacciones adversas posiblemente relacionadas con ibuprofeno se presentan a continuación, tabuladas por clase de órgano o sistema y frecuencia según la siguiente clasificación: muy frecuente ( $\geq 1/10$ ), frecuente ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), poco frecuente ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), rara ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), muy rara ( $< 1/10.000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada agrupación por frecuencia

las reacciones adversas se presentan por orden decreciente de gravedad.

<b>Clasificación por órganos</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Reacción adversa</b>
Infecciones e infestaciones	Muy raras	Se ha descrito la agudización de inflamaciones relacionadas con una infección (p. ej., desarrollo de una fascitis necrosante) Excepcionalmente, durante una infección por varicela pueden producirse infecciones cutáneas graves y complicaciones en tejido blando.
Trastornos de la sangre y el sistema linfático	Muy raras	Trastornos hematopoyéticos (anemia, leucopenia, trombocitopenia, pancitopenia o agranulocitosis). Los primeros síntomas son: fiebre, dolor de garganta, úlceras superficiales en boca, síntomas gripales, cansancio extremo, hemorragias nasales y cutáneas y hematomas. En estos casos se debe avisar al paciente de que debe suspender el tratamiento con este medicamento y que debe evitar la automedicación con analgésicos o antipiréticos y consultar con el médico.
Trastornos psiquiátricos	Muy raras	Reacciones de tipo psicótico, depresión.
Trastornos del sistema inmunológico		Reacciones de hipersensibilidad tales como <sup>1</sup> :
	Poco frecuentes	Urticaria y prurito
	Muy raras	Reacciones graves de hipersensibilidad generalizada. Se pueden presentar con edema facial, inflamación de la lengua, inflamación de la zona laríngea con constricción de las vías respiratorias, dificultad respiratoria, taquicardia, hipotensión (anafilaxis, angioedema o shock severo). Exacerbación del asma.
	Frecuencia no conocida	Reactividad del tracto respiratorio incluyendo asma, broncoespasmo y disnea.
Trastornos del sistema nervioso	Frecuencia no conocida	Alteraciones del sistema nervioso como cefalea, mareo, insomnio, agitación, irritabilidad o cansancio.
	Muy raras	Meningitis aséptica <sup>2</sup>
Trastornos oculares	Poco frecuentes	Alteraciones visuales
Trastornos del oído y del laberinto	Raras	Tinnitus
Trastornos cardiacos	Muy raras	Insuficiencia cardiaca, palpitaciones y edema, infarto de miocardio

Trastornos vasculares	Muy raras	Hipertensión, vasculitis
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Molestias gastrointestinales como dolor abdominal, náuseas y dispepsia. Diarrea, flatulencia, estreñimiento pirosis, vómitos, y pequeñas pérdidas de sangre que pueden provocar anemia en casos excepcionales.
	Poco frecuentes	Úlceras gastrointestinales, hemorragia o perforación gastrointestinal. Estomatitis ulcerosa, exacerbación de colitis y enfermedad de Crohn (ver sección 4.4), gastritis
	Muy raras	Esofagitis y formación de estenosis intestinales de tipo diafragma, pancreatitis.
Trastornos hepatobiliares	Muy raras	Disfunción hepática, daño hepático, especialmente durante el tratamiento a largo plazo, insuficiencia hepática, hepatitis aguda
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Diversos exantemas cutáneos.
	Muy raras	Formas graves de reacciones cutáneas como reacciones ampollosas, incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme y necrólisis epidérmica tóxica, alopecia.
Trastornos renales y urinarios	Raras	Daño de las estructuras renales (necrosis papilar) y aumento de la concentración de urea en sangre.
	Muy raras	Formación de edemas, en particular en pacientes con hipertensión arterial o insuficiencia renal, síndrome nefrótico o nefritis intersticial, que puede acompañarse de insuficiencia renal aguda.
Exploraciones complementarias	Raras	Disminución de los niveles de hemoglobina

<sup>1</sup> Se han notificado reacciones de hipersensibilidad tras el tratamiento con ibuprofeno. Estas pueden consistir en (a) reacciones alérgicas no específicas y anafilaxis, (b) actividad del tracto respiratorio incluyendo asma, agravamiento del asma, broncoespasmo o disnea, o (c) diversos trastornos de la piel, incluyendo exantemas de varios tipos, prurito, urticaria, púrpura, angioedema y, más raro, dermatosis exfoliativa y bullosa (incluyendo necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson y eritema multiforme).

<sup>2</sup> El mecanismo patogénico de la meningitis aséptica inducida por medicamentos no se conoce completamente. Sin embargo los datos disponibles sobre la meningitis aséptica relacionada con AINEs señalan a una reacción inmune (debido a una relación en el tiempo con el uso del medicamento y la desaparición de los síntomas después de suspender el tratamiento con el medicamento. Es importante remarcar que se han observado casos

individuales de síntomas de meningitis aséptica (como rigidez de cuello, dolor de cabeza, náusea, vómitos, fiebre o desorientación) durante el tratamiento con ibuprofeno en pacientes con desórdenes del sistema inmune previos (como lupus eritematoso sistémico, enfermedad mixta del sistema conectivo).

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: [www.notificaram.es](http://www.notificaram.es).

## **4.9 Sobredosis**

La mayoría de los casos de sobredosis han sido asintomáticos. Existe un riesgo de sintomatología con dosis mayores de 80 - 100 mg/kg de ibuprofeno.

La aparición de los síntomas por sobredosis se produce habitualmente en un plazo de 4 horas. Los síntomas leves son los más comunes, e incluyen dolor abdominal, náuseas, vómitos, letargia, somnolencia, cefalea, nistagmus, tinnitus y ataxia. Raramente han aparecido síntomas moderados o intensos, como hemorragia gastrointestinal, hipotensión, hipotermia, acidosis metabólica, convulsiones, alteración de la función renal, coma, disnea/ síndrome disneico agudo del adulto y episodios transitorios de apnea (en niños después de ingerir grandes cantidades).

#### Medidas terapéuticas en sobredosis:

El tratamiento es sintomático y no se dispone de antídoto específico. El tratamiento debe incluir el mantenimiento de una buena ventilación y monitorización cardiaca y de los signos vitales hasta la estabilización. Para cantidades que no es probable que produzcan síntomas (menos de 50 mg/kg de ibuprofeno) se puede administrar agua para reducir al máximo las molestias gastrointestinales. En caso de ingestión de cantidades importantes, deberá administrarse carbón activado. El vaciado del estómago mediante emesis sólo deberá plantearse durante los 60 minutos siguientes a la ingestión. Así, no debe plantearse el lavado gástrico, salvo que el paciente haya ingerido una cantidad de fármaco que pueda poner en compromiso su vida y que no hayan transcurrido más de 60 minutos tras la ingestión del medicamento. El beneficio de medidas como la diuresis forzada, la hemodiálisis o la hemoperfusión resulta dudoso, ya que el ibuprofeno se une intensamente a las proteínas plasmáticas.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Productos antiinflamatorios y antirreumáticos no esteroideos.

Derivados del ácido propiónico: ibuprofeno.

Código ATC: M01AE01.

Antiinflamatorio no esteroídico (AINE), con propiedades analgésicas y antitérmicas, que actúa impidiendo la síntesis de prostaglandinas, mediante la inhibición competitiva y reversible de las diversas isoformas de ciclooxigenasa (COX), tanto a nivel periférico como en el sistema nervioso central.

El efecto analgésico de los AINE está relacionado con la inhibición de una excesiva producción de prostaglandinas (PG). Estas parecen tener, a nivel periférico, un significativo efecto sensibilizador de las terminaciones nociceptivas, potenciando el efecto algógeno de la bradicinina. A nivel central, el ibuprofeno es capaz de inhibir la síntesis de COX-3, considerada la fracción catalítica de la COX-1, siendo la isoforma más común de PG en el sistema nervioso central.

La acción antiinflamatoria está relacionada también con la inhibición de la síntesis de prostaglandinas, ya que la respuesta inflamatoria siempre va acompañada por la liberación de diversos prostanoides, con potentes propiedades vasodilatadoras, lo que provoca que las arteriolas precapilares aumenten su calibre, conduciendo al típico color rojo en la piel correspondiente a las áreas inflamadas. Además, potencian el efecto de la bradicinina y de la histamina sobre la permeabilidad vascular, favoreciendo la formación del característico edema inflamatorio.

La acción antitérmica está relacionada con la inhibición de la síntesis de PGE1 en el hipotálamo.

Además el ibuprofeno inhibe de forma reversible la agregación plaquetaria.

Los datos experimentales sugieren que el ibuprofeno puede inhibir el efecto de las dosis bajas de la aspirina sobre la agregación plaquetaria cuando se administran de forma concomitante. En un estudio, cuando se administró una dosis única de ibuprofeno de 400 mg en las 8 horas anteriores o en los 30 minutos posteriores a la dosificación de 81 mg de aspirina de liberación inmediata, se observó un descenso del efecto del ácido acetilsalicílico sobre la formación de tromboxano o la agregación plaquetaria. Sin embargo, las limitaciones de estos datos y las incertidumbres relacionadas con la extrapolación de los datos ex vivo con la situación clínica, implica que no puede llegarse a conclusiones firmes sobre el uso habitual del ibuprofeno y se considera que es probable que no haya un efecto clínicamente relevante con el uso ocasional del ibuprofeno.

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

El ibuprofeno es un fármaco que tiene una farmacocinética de tipo lineal.

### Absorción:

Su biodisponibilidad es del 80%. Se absorbe por vía oral de forma completa, con un Tmax de 1 a 3 horas. Los alimentos retrasan la absorción oral. Cuando es administrado durante la comida el pico de concentraciones plasmáticas se reduce en un 30-50% y el tiempo invertido para alcanzar el pico de concentraciones plasmáticas se retrasa en 30-60 minutos aunque no afecta a la magnitud de la absorción.

### Distribución:

El volumen aparente de distribución de ibuprofeno tras administración oral es de 0,1 a 0,2 l/kg con una fuerte unión a proteínas plasmáticas en torno al 90-99%. Su semivida plasmática es de unas 2 horas. Difunde bien y pasa a líquido sinovial, atraviesa la barrera placentaria y alcanza concentraciones muy bajas en la leche materna.

### Metabolismo:

Ibuprofeno es ampliamente metabolizado en el hígado, por hidroxilación y carboxilación del grupo isobutilo a través del CYP2C9 y CYP2C8. Sus metabolitos carecen de actividad

farmacológica. El ibuprofeno y sus metabolitos son en parte conjugados con ácido glucurónico.

Eliminación:

La eliminación de ibuprofeno tiene lugar principalmente a nivel renal siendo eliminado mayoritariamente por la orina, un 90% en forma de metabolitos inactivos conjugados con ácido glucurónico y un 10% de forma inalterada. La excreción del fármaco es prácticamente completa a las 24 horas desde la última dosis administrada.

### 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

El ibuprofeno no resultó teratogénico en diferentes especies animales. Asimismo, tanto los estudios de mutagénesis como los de carcinogénesis dieron resultados negativos.

En algunos estudios de reproducción en animales, se ha observado un aumento de las distocias y retrasos en el parto, relacionados con la propia acción inhibidora de la síntesis de prostaglandinas de los AINEs.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1 Lista de excipientes

**Núcleo del comprimido:**

Croscarmelosa de sodio  
Laurilsulfato de sodio  
Citrato de sodio  
Ácido esteárico  
Sílice coloidal anhidra

**Recubrimiento del comprimido:**

Carmelosa de sodio  
Talco  
Goma arábiga  
Sacarosa  
Dióxido de titanio (E-171)  
Macrogol 6000  
Agua purificada

Óxido de hierro (E-172), que proviene de la tinta de impresión de los comprimidos.

### 6.2 Incompatibilidades

No procede

### 6.3 Período de validez

2 años.

### 6.4 Precauciones especiales de conservación

No se precisa condiciones especiales de conservación.

### 6.5 Naturaleza y contenido del envase

Envase con 12 comprimidos recubiertos, en blister de PVC/PVdC/Al ó PVC/Al.



## **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local, o se procederá a su devolución a la farmacia.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Reckitt Benckiser Healthcare, S.A.  
C/ Mataró, 28  
08403 Granollers (Barcelona)  
España

## **8. NÚMERO (S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

67.968

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 27/07/2006  
Fecha de la última renovación: 26/01/2011

## **10. FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO**

Enero 2015.