

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ibuprofeno (arginina) Sandoz 600 mg granulado para solución oral EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada sobre de granulado contiene 600 mg de ibuprofeno (equivalentes a 1.110 mg de ibuprofeno (arginina)).

Excipientes con efecto conocido: 840 mg de sacarosa, 14,01 mg de sodio y 30 mg de aspartamo (E- 951) (equivalentes a 16,84 mg de fenilalanina).

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Granulado para solución oral.

Granulado de color blanco con olor característico a menta.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

- Tratamiento sintomático de la fiebre.
- Tratamiento del dolor de intensidad moderada incluida la migraña.
- Tratamiento sintomático de: artritis (incluyendo la artritis reumatoide juvenil), artrosis, espondilitis anquilosante y de la inflamación no reumática.
- Alivio de la sintomatología en la dismenorrea primaria.

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

Las reacciones adversas se pueden minimizar utilizando la dosis eficaz más baja durante el menor tiempo posible para controlar los síntomas (ver sección 4.4).

##### Adultos:

La posología se debe ajustar en función de la gravedad del trastorno y de las molestias del paciente.

En general, la dosis diaria recomendada es de 1.200 mg de ibuprofeno, repartidos en varias tomas, el intervalo entre dosis no debe ser inferior a 4 horas.

En caso de dosificación crónica, ésta se debe ajustar a la dosis mínima de mantenimiento que proporcione el control adecuado de los síntomas.

*En artritis reumatoide*, se puede requerir dosis superiores pero, en cualquier caso, se recomienda no sobrepasar la dosis diaria de 2.400 mg de ibuprofeno.

*En procesos inflamatorios* la dosis diaria recomendada es de 1.200 a 1.800 mg de ibuprofeno, administrados en varias dosis. La dosis de mantenimiento suele ser de 800 a 1.200 mg. La dosis máxima diaria no debe exceder de 2.400 mg.

*En procesos dolorosos de intensidad leve a moderada, y cuadros febriles, la dosis diaria recomendada es de 800 a 1.600 mg, administrados en varias dosis, dependiendo de la intensidad del cuadro y de la respuesta al tratamiento.*

*En la dismenorrea primaria, se recomienda una dosis de 400 mg de ibuprofeno hasta el alivio del dolor, y una dosis máxima diaria de 1.200 mg.*

#### Población pediátrica:

No se recomienda el uso de dosis de 600 mg de ibuprofeno en niños ni en adolescentes menores de 14 años, ya que no son adecuadas para la posología recomendada en este grupo de pacientes. La dosis máxima diaria en adolescentes de 12 a 18 años es de 1.600 mg.

En artritis reumatoide juvenil, se pueden dar hasta 40 mg/kg de peso corporal por día en dosis divididas.

#### Pacientes de edad avanzada:

La farmacocinética de ibuprofeno (arginina) no se altera en los pacientes de edad avanzada, por lo que no se considera necesario modificar la dosis ni la frecuencia de administración. Sin embargo, al igual que con otros AINEs, se deben adoptar precauciones en el tratamiento de estos pacientes, que por lo general son más propensos a los efectos adversos, y que tienen más probabilidad de presentar más alteraciones de la función renal, cardiovascular o hepática y de recibir medicación concomitante. En concreto, se recomienda emplear la dosis eficaz más baja en estos pacientes. Sólo tras comprobar que existe una buena tolerancia, podrá aumentarse la dosis hasta alcanzar la establecida en la población general.

#### Insuficiencia renal

Conviene adoptar precauciones cuando se utilizan AINEs en pacientes con insuficiencia renal. En pacientes con disfunción renal leve o moderada debe reducirse la dosis inicial. No se debe utilizar ibuprofeno (arginina) en pacientes con insuficiencia renal grave (ver sección 4.3.).

#### Insuficiencia hepática

Aunque no se han observado diferencias en el perfil farmacocinético de ibuprofeno (arginina) en pacientes con insuficiencia hepática, se aconseja adoptar precauciones con el uso de AINEs en este tipo de pacientes. Los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada deben iniciar el tratamiento con dosis reducidas y ser cuidadosamente vigilados. No se debe utilizar ibuprofeno (arginina) en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.3).

#### Forma de administración:

Vía oral.

Disolver el contenido del sobre en medio vaso de agua e ingerir.

Si se detectan molestias gástricas tras la ingesta del medicamento, se debe administrar conjuntamente con leche o durante las comidas.

### **4.3. Contraindicaciones**

Ibuprofeno (arginina) está contraindicado en:

- Pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1
- Pacientes que hayan experimentado broncoespasmo, crisis de asma, rinitis aguda, urticaria, edema angioneurótico u otras reacciones de tipo alérgico tras haber utilizado sustancias de acción similar (p. ej., ácido acetilsalicílico u otros AINEs).
- En 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).

- En pacientes con deshidratación grave causada por vómitos, diarrea o ingesta insuficiente de líquidos.
- En pacientes con hemorragia cerebrovascular activa u otra hemorragia activa.
- Disfunción renal grave.
- Disfunción hepática grave.
- Pacientes con diátesis hemorrágica u otros trastornos de la coagulación.
- Insuficiencia cardíaca grave (clase IV de la NYHA).

Durante el tercer trimestre de la gestación (ver sección 4.6).

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

Las reacciones adversas se pueden reducir 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**

Se debe evitar la administración concomitante de ibuprofeno con otros AINEs, incluyendo los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (Coxib).

Hemorragias gastrointestinales, úlceras y perforaciones. Durante el tratamiento con anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs) entre los que se encuentra ibuprofeno (arginina), 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.ej., misoprostol o inhibidores de la bomba de protones); dicho tratamiento combinado también se debe considerar 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 (arginina), 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**

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

Estudios clínicos sugieren que el uso de ibuprofeno, especialmente en dosis altas (2.400 mg/día) puede estar asociado a un pequeño aumento del riesgo de acontecimientos trombóticos arteriales (p. ej., infarto de miocardio o ictus). En general, los estudios epidemiológicos no sugieren que el ibuprofeno a dosis bajas (p.ej.  $\leq 1.200$  mg/día) esté asociado a un aumento del riesgo de acontecimientos trombóticos arteriales.

Los pacientes con hipertensión no controlada, insuficiencia cardiaca congestiva (II-III de NYHA), cardiopatía isquémica establecida, arteriopatía periférica y/o enfermedad cerebrovascular sólo se deben tratar con ibuprofeno después de una cuidadosa valoración y se deben evitar las dosis altas (2.400 mg/día).

También se debe aplicar una cuidadosa valoración antes de iniciar el tratamiento a largo plazo de pacientes con factores de riesgo de acontecimientos cardiovasculares (p. ej., hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, tabaquismo), en especial si se necesitan dosis elevadas de ibuprofeno (2.400 mg/día).

### **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. Se debe suspender inmediatamente la administración de ibuprofeno (arginina), ante los primeros síntomas de eritema cutáneo, lesiones mucosas u otros signos de hipersensibilidad.

### **Insuficiencia renal y/o hepática**

Ibuprofeno (arginina) debe ser utilizado con precaución en pacientes con enfermedad hepática o renal y especialmente durante el tratamiento simultáneo con diuréticos, ya que se debe tener 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 (arginina) se debe mantener lo más baja posible, y vigilar regularmente la función renal.

En caso de deshidratación, se debe asegurar una ingesta suficiente de líquido. Se debe tener especial precaución en niños y adolescentes con una deshidratación grave, p. ej., debida a diarrea, ya que la deshidratación puede ser un factor desencadenante del desarrollo de una insuficiencia 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 cardiaca, disfunción hepática, aquellos que están en tratamiento con diuréticos o con IECA. Al interrumpir el tratamiento con AINEs normalmente se consigue el restablecimiento al estado pre-tratamiento.

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

### **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).

### **Población pediátrica**

Existe un riesgo de insuficiencia renal en niños y adolescentes deshidratados.

### **Otros**

Los AINEs pueden enmascarar los signos objetivos y subjetivos de infección. En casos aislados se ha descrito exacerbación de inflamaciones infecciosas (p.ej., desarrollo de fascitis necrotizante) en conexión

temporal con el uso de AINEs. Por consiguiente, ibuprofeno se debe utilizar con precaución en el tratamiento de pacientes con una infección.

Como ocurre con otros AINEs, también se pueden producir reacciones de hipersensibilidad alérgicas, tales como reacciones anafilácticas/anafilactoides, sin exposición previa al medicamento. El tratamiento se debe interrumpir en los primeros signos de una reacción de hipersensibilidad tras la administración de ibuprofeno e instaurarse tratamiento sintomático.

Ibuprofeno se debe utilizar con precaución cuando se administra a pacientes que padecen o tienen antecedentes de asma bronquial, rinitis crónica o enfermedades alérgicas (p. ej., reacciones de la piel a otros agentes, asma, rinitis alérgica estacional), ya que se ha notificado que ibuprofeno causa broncoespasmo, urticaria o angioedema en dichos pacientes (ver sección 4.3).

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. Se recomienda especial precaución en pacientes con lupus eritematoso sistémico, así como aquellos con enfermedad mixta del tejido conectivo (ver sección 4.8).

Al igual que sucede con otros AINEs, ibuprofeno (arginina) puede inhibir de forma reversible la agregación y la función plaquetaria, y prolongar el tiempo de hemorragia. Se recomienda precaución cuando se administre ibuprofeno (arginina) concomitantemente con anticoagulantes orales.

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

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

Se pueden minimizar las reacciones adversas utilizando la dosis mínima eficaz durante el tiempo más corto posible.

Durante el tratamiento a largo plazo con dosis elevadas de analgésicos, se pueden producir dolores de cabeza que no se deben tratar 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 se puede descartar el papel de los AINEs en el empeoramiento de estas infecciones. Por lo tanto, se debe evitar la administración de ibuprofeno en caso de varicela. Los AINEs pueden enmascarar los síntomas de las infecciones.

Existe cierta evidencia de que los medicamentos que inhiben la síntesis de prostaglandina mediada por ciclooxigenasa pueden originar una alteración de la fertilidad femenina a través de un efecto sobre la ovulación. Dicho efecto es reversible tras interrupción del tratamiento (ver sección 4.6).

Los pacientes que experimenten alteraciones visuales durante la terapia con ibuprofeno deben interrumpir el tratamiento y someterse a un examen oftalmológico.

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

Interferencias con pruebas analíticas:

- Tiempo de hemorragia (se puede prolongar 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.

#### **Advertencias sobre excipientes**

El aspartamo se hidroliza en el tracto gastrointestinal cuando se ingiere por vía oral. Uno de los principales productos de hidrólisis es la fenilalanina.

No hay datos clínicos o preclínicos disponibles que permitan evaluar el uso de aspartamo en lactantes por debajo de 12 semanas de edad.

Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, problemas de absorción a la glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento.

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

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

Se han notificado interacciones con los siguientes medicamentos:

- Ácido acetilsalicílico: en general, no se recomienda la administración concomitante de ibuprofeno y ácido acetilsalicílico debido a la posibilidad de que aumenten los efectos adversos. Datos experimentales sugieren que ibuprofeno puede inhibir de forma competitiva el efecto de dosis bajas de ácido acetilsalicílico sobre la agregación plaquetaria cuando se administran de forma concomitante. Aunque hay ciertas dudas respecto a la extrapolación de estos datos a la situación clínica, la posibilidad de que el uso habitual a largo plazo de ibuprofeno pueda reducir el efecto cardioprotector de dosis bajas de ácido acetilsalicílico no se puede excluir. Se considera que es probable que no haya un efecto clínicamente relevante con el uso ocasional del ibuprofeno (ver sección 5.1).
- Antihipertensivos (betabloqueantes, inhibidores de la ECA y antagonistas de la angiotensina II) y diuréticos: los AINEs pueden reducir el efecto de los diuréticos y otros antihipertensivos. En algunos pacientes con función renal alterada (p.ej., pacientes deshidratados o pacientes de edad avanzada con función renal alterada) la co-administración de un inhibidor de la ECA o antagonistas de la angiotensina II y agentes que inhiben la ciclooxigenasa puede resultar en un mayor deterioro de la función renal, incluyendo una posible insuficiencia renal aguda, que normalmente es reversible. Por lo tanto, la combinación se debe administrar con precaución, especialmente en pacientes de edad avanzada. Los pacientes deben estar adecuadamente hidratados y se debe considerar la monitorización de la función renal al inicio del tratamiento concomitante y periódicamente después. El riesgo de efectos renales, como hiperpotasemia, puede aumentar. La administración concomitante de ibuprofeno y diuréticos ahorradores de potasio puede provocar hiperpotasemia.
- Anticoagulantes: los AINEs pueden aumentar los efectos de los anticoagulantes tipo dicumarínico, como la warfarina (ver sección 4.4).
- Antiagregantes plaquetarios: aumentan el riesgo de hemorragia gastrointestinal (ver sección 4.4). Los AINEs no se deben combinar con ticlopidina debido al riesgo de un efecto aditivo en la inhibición de la función plaquetaria.
- Los corticoides pueden también aumentar el riesgo de úlcera o sangrado gastrointestinales (ver sección 4.4).
- Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) pueden también aumentar el riesgo de sangrado gastrointestinales (ver sección 4.4).

- 
- Otros AINEs: se debe evitar el uso simultáneo con otros AINEs, pues la administración de diferentes AINEs puede aumentar el riesgo de úlcera gastrointestinal y hemorragias.
- Metotrexato administrado a dosis de 15 mg/semana o superiores: si se administran AINEs y metotrexato dentro de un intervalo de 24 horas, se puede producir un aumento del nivel plasmático de metotrexato (al parecer, su aclaramiento renal se puede ver reducido por efecto de los AINEs), con el consiguiente aumento del riesgo de toxicidad por metotrexato. Por ello, se debe evitar el empleo de ibuprofeno (arginina) en pacientes que reciban tratamiento con metotrexato a dosis elevadas.
- Metotrexato administrado a dosis bajas, inferiores a 15 mg/semana: 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.
- Hidantoínas y sulfamidas: los efectos tóxicos de estas sustancias se pueden ver aumentados. Durante el tratamiento simultáneo con ibuprofeno se pueden ver aumentados los niveles plasmáticos de fenitoína.
- Digoxina, fenitoína, litio: el uso concomitante de ibuprofeno con preparaciones de digoxina, fenitoína o litio puede aumentar los niveles séricos de estos medicamentos y su toxicidad, aunque la comprobación de los niveles séricos de litio, digoxina y fenitoína no se requiere de forma regular como uso correcto en tratamientos de duración inferior a 3 días.
- Mifepristona: los AINEs no se deben administrar en los 8-12 días posteriores a la administración de mifepristona ya que estos pueden reducir los efectos de la misma.
- Glucósidos cardiotónicos (digoxina): los AINEs pueden exacerbar la insuficiencia cardíaca, reducir la tasa de filtración glomerular y aumentar los niveles de los glucósidos cardíacos.
- Pentoxifilina: en pacientes que reciben tratamiento con ibuprofeno (arginina) en combinación con pentoxifilina puede aumentar el riesgo de hemorragia, por lo que se recomienda monitorizar el tiempo de sangrado.
- Probenecid y sulfpirazona: los medicamentos que contienen probenecid o sulfpirazona pueden retrasar la excreción de ibuprofeno.
- Antibióticos quinolonas: se han notificado casos aislados de convulsiones que podrían haber sido causadas por el uso simultáneo de quinolonas y ciertos AINEs.
- Tiazidas, sustancias relacionadas con las tiazidas, diuréticos del asa y diuréticos ahorradores de potasio: los AINEs pueden contrarrestar el efecto diurético de estos medicamentos, y el empleo simultáneo de un AINEs y un diurético puede aumentar el riesgo de insuficiencia renal 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 ión.
- Hipoglucemiantes: ibuprofeno aumenta el efecto hipoglucemiante de los antidiabéticos orales y de la insulina. Puede ser necesario ajustar la dosis. Se recomienda una comprobación de los valores de glucosa en sangre como medida de precaución en la ingesta concomitante.

- Ciclosporina: 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, se debe vigilar estrechamente la función renal.
- Tacrolimus: el riesgo de toxicidad renal aumenta si ambos medicamentos se administran conjuntamente.
- Trombolíticos: podrían aumentar el riesgo de hemorragia.
- Zidovudina: podría aumentar el riesgo de toxicidad sobre los hematíes a través de los efectos sobre los reticulocitos, apareciendo anemia grave una semana después del inicio de la administración del AINEs. Durante el tratamiento simultáneo con AINEs se deben vigilar los valores hemáticos, sobre todo al inicio del tratamiento.
- Aminoglucósidos: los AINEs pueden disminuir la excreción de los aminoglucósidos.
- Inhibidores del CYP2C9: la administración de ibuprofeno con inhibidores del CYP2C9 puede incrementar la exposición a 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 tanto con voriconazol como con fluconazol.
- Extractos de hierbas: *Ginkgo biloba* puede potenciar el riesgo de hemorragia con los AINEs.
- Alcohol: se debe evitar el uso de ibuprofeno en pacientes con un consumo crónico de alcohol (14-20 bebidas a la semana o más) debido al aumento del riesgo de efectos adversos gastrointestinales, incluyendo hemorragias.
- Alimentos: la administración de ibuprofeno (arginina) junto con alimentos retrasa la velocidad de absorción (ver sección 5.2).

#### 4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

##### Fertilidad

El uso de ibuprofeno, puede alterar la fertilidad femenina y no se recomienda en mujeres que están intentando concebir. En mujeres con dificultades para concebir o que están siendo sometidas a una investigación de fertilidad, se debería considerar la suspensión de este medicamento.

##### Embarazo

###### Primer y segundo trimestre de la gestación

La inhibición de la síntesis de prostaglandinas, puede afectar negativamente la gestación y/o el desarrollo del embrión/feto. Datos procedentes de estudios epidemiológicos sugieren un aumento del riesgo de aborto y de malformaciones cardíacas y gastrosquisis tras el uso de un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas en etapas tempranas de la gestación. El riesgo absoluto de malformaciones cardíacas se incrementó desde menos del 1% hasta aproximadamente el 1,5%. Parece que el riesgo aumenta con la dosis y la duración del tratamiento.

Estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3).

Durante el primer y segundo trimestres de la gestación, ibuprofeno (arginina), no debe administrarse a no ser que se considere estrictamente necesario. Si utiliza ibuprofeno (arginina), una mujer que intenta quedarse embarazada, o durante el primer y segundo trimestre de la gestación, la dosis y la duración del tratamiento deben reducirse lo máximo posible.

###### Tercer trimestre de la gestación



Durante el tercer trimestre de la gestación, todos los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas pueden exponer:

Al feto a:

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

A la madre y al recién nacido, al final del embarazo a:

- posible prolongación del tiempo de hemorragia, debido a un efecto de tipo antiagregante que puede ocurrir incluso a dosis muy bajas,
- inhibición de las contracciones uterinas, que puede producir retraso o prolongación del parto.

Consecuentemente, ibuprofeno (arginina), está contraindicado durante el tercer trimestre de embarazo (ver sección 4.3.).

### Lactancia

A pesar de que las concentraciones de ibuprofeno (arginina) que se alcanzan en la leche materna son inapreciables y no son de esperar efectos indeseables en el lactante, no se recomienda el uso de ibuprofeno (arginina) durante la lactancia debido al riesgo potencial de inhibir la síntesis de prostaglandinas en el neonato.

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

Los pacientes que experimenten mareo, vértigo, alteraciones visuales u otros trastornos del sistema nervioso central mientras estén tomando ibuprofeno (arginina), se deben abstener de conducir o manejar maquinaria.

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

### 4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas están asociadas principalmente al efecto farmacológico de ibuprofeno sobre la síntesis de prostaglandinas.

Las reacciones adversas que se observan con mayor frecuencia son de naturaleza gastrointestinal. Se pueden producir 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, estreñimiento, 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 han notificado edema, hipertensión e insuficiencia cardiaca en asociación con AINEs.

Las frecuencias se definen como:

Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )

Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ )

Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ )

Raras ( $1/10.000$  a  $< 1/1.000$ )

Muy raras ( $< 1/10.000$ )

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuencia				Frecuencia no conocida (No puede estimarse a partir de los datos disponibles)
	Frecuentes ( $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )	Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$ )	Raras ( $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$ )	Muy raras ( $< 1/10.000$ )	

<u>Infecciones e infestaciones</u>				Exacerbación infecciones inflamatorias (fascitis necrotizante)	
<u>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</u>			Anemia aplásica	Anemia, Leucopenia, Trombocitopenia, Pancitopenia, Agranulocitosis, Prolongación del tiempo de sangrado	
<u>Trastornos del sistema inmunológico</u>		Reacción alérgica, Reacción de hipersensibilidad que cursa con erupción cutánea, prurito y ataques de asma	Anafilaxia	Reacciones de hipersensibilidad graves que cursan con broncoespasmo, disnea, taquicardia, hipotensión y shock	Shock anafiláctico
<u>Trastornos psiquiátricos</u>		Insomnio, Ansiedad, Intranquilidad	Reacción psicótica, Nerviosismo, Irritabilidad, Depresión, Confusión, Desorientación		
<u>Trastornos del sistema nervioso</u>	Fatiga, Somnolencia, Cefalea, Mareo	Insomnio, Excitación, Irritabilidad	Parestesia	Meningitis aséptica	
<u>Trastornos oculares</u>		Alteraciones visuales	Ambliopía tóxica reversible		Papiledema
<u>Trastornos del oído y del laberinto</u>	Vértigo	Acúfenos	Trastornos auditivos		
<u>Trastornos cardiacos</u>				Palpitaciones, Insuficiencia cardiaca	Fallo cardiaco
<u>Trastornos vasculares</u>				Hipertensión arterial	Trombosis arterial,
<u>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</u>		Asma, Exacerbación del asma, Broncoespasmo, Disnea			Irritación de garganta

<u>Trastornos gastrointestinales</u>	Pirosis, Dolor abdominal, Náuseas, Vómitos, Flatulencia, Diarrea, Estreñimiento Ligeras hemorragias	Úlceras gastrointestinales potencialmente con hemorragia gastrointestinal y perforación gastrointestinal, Estomatitis ulcerosa, Exacerbación de la colitis, Exacerbación de la enfermedad de Crohn, Melena, Gastritis	Hematemesis	Esofagitis, Pancreatitis, Estenosis intestinal	Anorexia
<u>Trastornos hepatobiliares</u>			Lesión hepática, Anomalías de la función hepática, Hepatitis, Ictericia		
<u>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</u>	Erupción cutánea	Angioedema, Urticaria, Prurito, Púrpura	Reacción anafiláctica	Reacciones ampollosas, Síndrome Stevens Johnson, Necrolisis epidérmica tóxica, Infecciones cutáneas graves, Complicaciones en tejido blando durante la varicela, Dermatitis exfoliante, Eritema multiforme	Reacciones de fotosensibilidad, Agravamiento de reacciones cutáneas, Reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome DRESS, por sus siglas en inglés).
<u>Trastornos renales y urinarios</u>			Hematuria	Edema, Necrosis papilar, Aumento del ácido úrico sérico, Nefritis intersticial, Síndrome nefrótico e insuficiencia renal	

<u>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</u>				Exacerbación de inflamación asociada a infección	Edema
<u>Exploraciones complementarias</u>			Alteración pruebas de función hepática		Alteración pruebas de función renal

Estudios clínicos sugieren que el uso de ibuprofeno, especialmente en dosis altas (2.400 mg/día) se puede asociar con un pequeño aumento del riesgo de acontecimientos tromboticos arteriales (p.ej., infarto de miocardio o ictus) (ver sección 4.4).

#### *Población pediátrica*

La experiencia clínica acumulada no indica que exista ninguna diferencia clínicamente relevante en la naturaleza, frecuencia, gravedad y reversibilidad de las reacciones adversas, entre los perfiles de seguridad de la población adulta y la población pediátrica autorizada ( $\geq 12$  años).

#### **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: <https://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 (arginina).

La aparición de los síntomas por sobredosis se produce habitualmente en un plazo de 4 horas. Los síntomas de sobredosis pueden incluir dolor abdominal, náuseas, vómitos (sangre) y diarrea (sangre), así como trastornos del sistema nervioso central, tales como cefalea, espasmos, diploopia, tinnitus, mareos y aturdimiento. Además de una caída en la presión arterial, se pueden producir trastornos funcionales de los riñones y pérdida de consciencia. También en raras ocasiones se han notificado casos de nistagmus, hipotermia, alteración de la función renal, hemorragia gastrointestinal, coma, apnea y depresión del SNC y del sistema respiratorio. Se han notificado casos de toxicidad cardiovascular, incluyendo hipotensión, bradicardia y taquicardia.

En casos de sobredosis importante, se puede producir insuficiencia renal y daño hepático.

En caso de intoxicación grave, se puede producir acidosis metabólica.

#### *Tratamiento en sobredosis*

El tratamiento es sintomático y no se dispone de antídoto específico. Para cantidades que no es probable que produzcan síntomas (menos de 50 mg/kg de ibuprofeno (arginina)) 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 medicamento 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 ibuprofeno (arginina) se une intensamente a las proteínas plasmáticas.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

*Grupo farmacoterapéutico:* Antiinflamatorio no esteroideo; *código ATC:* M01AE01.

Ibuprofeno (arginina) es un compuesto no esteroideo derivado del ácido propiónico con marcadas propiedades antiinflamatorias, analgésicas, y antipiréticas.

Su mecanismo de acción podría ser debido a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas. Las prostaglandinas desempeñan un papel esencial en la aparición de la fiebre, del dolor y de la inflamación.

Datos experimentales sugieren que ibuprofeno puede inhibir de forma competitiva el efecto de dosis bajas de ácido acetilsalicílico sobre la agregación plaquetaria cuando se administran de forma concomitante. Algunos estudios farmacodinámicos mostraron que cuando se toman dosis únicas de ibuprofeno 400 mg en las 8 h anteriores o en los 30 minutos posteriores a la dosificación de ácido acetilsalicílico de liberación inmediata (81 mg), se redujo el efecto del ácido acetilsalicílico sobre la formación de tromboxano o la agregación plaquetaria. Aunque hay ciertas dudas respecto a la extrapolación de estos datos a la situación clínica, la posibilidad de que el uso habitual a largo plazo de ibuprofeno pueda reducir el efecto cardioprotector de dosis bajas de ácido acetilsalicílico no puede excluirse. Se considera que es probable que no haya un efecto clínicamente relevante con el uso ocasional del ibuprofeno (ver sección 4.5).

### 5.2. Propiedades farmacocinéticas

Ibuprofeno (arginina) es un medicamento que tiene una farmacocinética de tipo lineal.

#### Absorción

Ibuprofeno (arginina) administrado por vía oral se absorbe en el tracto gastrointestinal aproximadamente en un 80%.

Los parámetros farmacocinéticos  $C_{máx}$  y biodisponibilidad ( $AUC_{0-\infty}$ ), obtenidos en voluntarios sanos con la presente formulación, en forma de granulado oral de ibuprofeno (arginina), son similares a los publicados en la literatura para el ibuprofeno solo de igual dosis. El  $T_{máx}$  es de 21 minutos para el ibuprofeno (arginina) frente a 1,5 h del ibuprofeno solo.

La administración de ibuprofeno junto con alimentos retrasa el  $T_{max}$ , aunque esto no tiene efectos sobre la magnitud de la absorción.

#### Distribución

El volumen aparente de distribución de ibuprofeno (arginina) tras administración oral es de 0,1 a 0,2 l/kg, con una fuerte unión a proteínas plasmáticas en torno al 99%.

#### 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. Ibuprofeno y sus metabolitos son en parte conjugados con ácido glucurónico

#### Eliminación:

La eliminación de ibuprofeno tiene lugar principalmente a nivel renal y se considera total al cabo de 24 horas. Un 10% aproximadamente se elimina de forma inalterada y un 90% se elimina en forma de metabolitos inactivos, principalmente como glucurónidos.

### 5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

La toxicidad tras la administración de dosis repetidas de ibuprofeno en experimentos con animales se manifestó principalmente en forma de lesiones y úlceras en el tracto gastrointestinal. Los estudios in vitro e in vivo no demostraron un potencial mutagénico para ibuprofeno. Asimismo, en estudios en ratas y ratones, no se detectó potencial carcinogénico.

El ibuprofeno inhibe la ovulación en conejos y altera la implantación en diversas especies animales (conejo, rata, ratón). Los estudios experimentales en ratas y conejos han demostrado que el ibuprofeno atraviesa la placenta. A dosis tóxicas para la madre se observó un aumento de la incidencia de malformaciones (por ejemplo, defectos del septo ventricular)

## **6 . DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

Arginina  
Aspartamo (E951)  
Sacarosa  
Bicarbonato de sodio  
Sacarina de sodio  
Lauril sulfato de sodio  
Aroma de mentol (10.86.4580)  
Aroma de menta (506041 TP0504 contiene almidón de maíz)

### **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3. Periodo de validez**

3 años.

### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

No requiere condiciones especiales de conservación.

### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Sobres de papel/aluminio/polietileno con granulado.  
Se presenta en envases de 20, 40 y 500 sobres.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Ninguna especial.

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

Sandoz Farmacéutica, S.A.  
Centro Empresarial Parque Norte Edificio Roble,  
C/Serrano Galvache, 56  
28033 Madrid  
España

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

Ibuprofeno (arginina) Sandoz 600 mg granulado para solución oral EFG N°Reg.: 69.677

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

Fecha de la primera autorización: Marzo 2008

Fecha de la última renovación: ---

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

Septiembre 2018

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>