

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ibukern (Arginina) Codeína 200 mg/ml +10 mg/ml solución oral.

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de solución contiene 200 mg de ibuprofeno (aportados por 370 mg de ibuprofeno arginina) y 7,4mg de codeína (equivalentes a 10 mg de fosfato de codeína hemihidrato).

*Excipientes con efecto conocido: 100 mg de maltitol líquido.*

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución oral.

Solución transparente, de color marrón, libre de sustancias extrañas y con marcado olor a menta.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Está indicado en el tratamiento sintomático del dolor de intensidad leve a moderada.

La codeína está indicada en pacientes mayores de 12 años para el tratamiento del dolor moderado agudo que no se considere aliviado por otros analgésicos como paracetamol o ibuprofeno (en monofármaco).

#### 4.2. Posología y forma de administración

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).

Vía oral.

#### Posología

La duración del tratamiento se debe limitar a 3 días y si no se alcanza un alivio efectivo del dolor, se debe aconsejar a los pacientes o cuidadores que consulten con un médico.

Adultos

<b>Edad</b>	<b>Posología</b> <i>(equivalente a mg ibuprofeno/fosfato de codeína hemihidrato/día)</i>
Adultos	2-3 ml administrados 3 o 4 veces al día, según la intensidad del dolor y la respuesta al tratamiento. <i>(corresponden a 1.200/60 – 1.800/90 mg/día)</i>  No se tomarán más de 12 ml al cabo de 24 horas (2.400/120 mg/día)

### Población pediátrica

Niños menores de 12 años de edad:

No se debe utilizar codeína en niños menores de 12 años debido al riesgo de toxicidad opioide motivado por el metabolismo variable e impredecible de codeína a morfina (ver secciones 4.3 y 4.4).

No se debe administrar a niños con menos de 40 kg de peso debido a la escasez de datos sobre la seguridad y eficacia de esta combinación.

<b>Edad</b>	<b>Posología</b> <i>(equivalente a mg ibuprofeno/fosfato de codeína hemihidrato/día)</i>
Niños 12 a 15 años, con más de 40 Kg de peso	2 ml administrados 3 veces al día (corresponden a 1.200/60 mg/día)
Niños de 16 a 18 años	2 ml administrados 3 o 4 veces al día, según la intensidad del dolor y la respuesta al tratamiento. <i>(corresponden a 1.200/60 – 1.600/80 mg/día)</i>  No se tomarán más de 8 ml al cabo de 24 horas (1.600/80 mg/día)

Uso en ancianos: La farmacocinética de ibuprofeno y codeína no se altera en los pacientes ancianos, por lo que no se considera necesario modificar la dosis ni la frecuencia de administración. Sin embargo, al igual que con otros antiinflamatorios no esteroideos (AINES), deberán adoptarse precauciones en el tratamiento de estos pacientes, que por lo general son más propensos a los efectos secundarios, y que tienen más probabilidad de presentar alteraciones de la función renal, cardiovascular o hepática y de recibir la 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.

Uso en insuficiencia renal: Conviene adoptar precauciones cuando se utilizan AINES o codeína en pacientes con insuficiencia renal. En pacientes con insuficiencia renal leve o moderada debe reducirse la dosis inicial. Ibukern (Arginina) Codeína no debe emplearse en pacientes con insuficiencia renal grave (ver sección 4.3).

Uso en insuficiencia hepática: Aunque no se han observado diferencias en el perfil farmacocinético de ibuprofeno en pacientes con insuficiencia hepática, se aconseja adoptar precauciones con el uso de AINES en este tipo de pacientes. En pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada debe iniciarse el tratamiento con dosis más bajas y ser cuidadosamente vigilados. Ibukern (Arginina) Codeína no debe emplearse en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.3).

### Forma de administración

La dosis será administrada después de diluir la solución en agua. Tomar el medicamento con las comidas, con algún alimento. Cualquier paciente que note molestias digestivas debería consultar a un médico antes de tomar el medicamento.

### **4.3. Contraindicaciones**

Ibukern (Arginina) Codeína está contraindicado:

- En pacientes con hipersensibilidad conocida al ibuprofeno, a otros AINES, a la codeína o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

- En pacientes que hayan experimentado crisis de asma, rinitis aguda, urticaria, edema angioneurótico u otras reacciones de tipo alérgico tras haber utilizado sustancias de acción similar (p. ejemplo 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 disfunción hepática grave.
- En pacientes con disfunción renal grave.
- En pacientes con insuficiencia cardíaca grave (clase IV de la NYHA).
- En pacientes con diátesis hemorrágica u otros trastornos de la coagulación.
- Durante el tercer trimestre del embarazo (ver sección 4.6).
- En mujeres durante la lactancia (ver sección 4.6).
- Pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica y ataques agudos de asma.
- Pacientes con depresión respiratoria o estreñimiento crónico.
- En todos los pacientes pediátricos (0-18 años de edad) que se sometan a tonsilectomía y/o adenoidectomía para tratamiento del síndrome de apnea obstructiva del sueño, debido a un mayor riesgo de desarrollar reacciones adversas graves con riesgo para la vida (ver sección 4.4).
- En pacientes que se sepa que son metabolizadores ultra rápidos de CYP2D6.

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

##### **Advertencias debidas a Ibuprofeno:**

###### *Riesgos gastrointestinales:*

Hemorragias gastrointestinales, úlceras y perforaciones: Durante el tratamiento con anti-inflamatorios no esteroideos (AINES) entre los que se encuentra 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 ancianos. 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 ancianos, 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 Ibukern (Arginina) Codeína 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 cardiaca, ya que se ha notificado retención de líquidos y edema en asociación con el tratamiento con AINES.

Estudios clínicos sugieren que el uso de ibuprofeno, especialmente en dosis altas (2400 mg/día) puede estar asociado a un pequeño aumento del riesgo de acontecimientos trombóticos arteriales (por ejemplo, infarto de miocardio o ictus). En general, los estudios epidemiológicos no sugieren que el ibuprofeno a dosis bajas (p.ej.,  $\leq 1200$  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 solo se deben tratar con ibuprofeno después de una cuidadosa valoración y se deben evitar las dosis altas (2400 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 (2400 mg/día).

#### Riesgos de reacciones cutáneas graves:

Se han descrito reacciones cutáneas graves, algunas mortales, incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, y necrolisis 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 Ibukern (Arginina) Codeína ante los primeros síntomas de eritema cutáneo, lesiones 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.

En caso de deshidratación, debe asegurarse una ingesta suficiente de líquido. Debe tenerse especial precaución en niños con una deshidratación grave, por ejemplo debida a diarrea, ya que la deshidratación conjuntamente con la administración de ibuprofeno puede actuar como un factor desencadenante 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). Un alto riesgo de sufrir esta reacción, son ancianos y aquellos pacientes con insuficiencia renal, fallo cardíaco, disfunción hepática, aquellos que están siendo tratados con diuréticos, IECA. Al discontinuar 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 de función hepática, así como aumentos significativos de las transaminasas. En caso de producirse un aumento importante de estos parámetros, deberá suspenderse el tratamiento (ver secciones 4.2 y 4.3).

### Uso en ancianos:

Los ancianos 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:

Se debe evitar la administración concomitante de Ibuprofeno (Ibuprofeno) Codeína con otros AINES, incluyendo los inhibidores selectivos de la ciclo-oxigenasa-2 (Coxib). 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).

Los AINES pueden enmascarar los síntomas de las infecciones.

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

Se han comunicado algunos casos de meningitis aséptica con el uso de ibuprofeno en pacientes con lupus eritematoso sistémico, por lo que se recomienda 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 puede inhibir de forma reversible la agregación y la función plaquetaria, y prolongar el tiempo de hemorragia. Se recomienda precaución cuando se administre ibuprofeno concomitantemente con anticoagulantes orales.

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.

Pueden minimizarse 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, 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.

### *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 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 debidas a codeína:**

El efecto de la depresión respiratoria de la codeína puede manifestarse en presencia de lesiones intracraneales, o bien que las reacciones adversas que puede producir enmascaren el curso clínico de pacientes con traumatismo craneal. En tratamientos prolongados, por su contenido en codeína, existe el riesgo potencial, aunque menor que con otros agonistas opiáceos, de que algunos sujetos desarrollen dependencia y/o tolerancia.

Un abuso potencial del medicamento puede desencadenar un fenómeno de tolerancia y farmacodependencia tanto psíquica como física.

La codeína también puede producir estreñimiento crónico ya que aunque se desarrolla cierta tolerancia a los efectos de los opiáceos sobre la motilidad gastrointestinal, los pacientes que toman opiáceos crónicamente siguen sufriendo de estreñimiento.

Se debe tener precaución al prescribir a mujeres embarazadas. Este medicamento no debe ser administrado a mujeres durante el último trimestre de embarazo dado que la codeína puede causar síndrome de abstinencia en el neonato. La codeína puede prolongar el parto (ver sección 4.6).

#### **Metabolismo CYP2D6**

La codeína se metaboliza por la enzima hepática CYP2D6 a morfina, su metabolito activo. Si un paciente tiene deficiencia o carece completamente de esta enzima, no se obtendrá un adecuado efecto analgésico. Las estimaciones indican que hasta un 7% de la población caucásica podría tener esta deficiencia. Sin embargo, si el paciente es un metabolizador extensivo o ultra rápido, podría haber un mayor riesgo de desarrollar efectos adversos de toxicidad opioide incluso a las dosis comúnmente prescritas. Estos pacientes convierten la codeína en morfina rápidamente dando lugar a concentraciones séricas de morfina más altas de lo esperado.

Los síntomas generales de la toxicidad opioide incluyen confusión, somnolencia, respiración superficial, pupilas contraídas, náuseas, vómitos, estreñimiento y falta de apetito. En casos graves esto puede incluir síntomas de depresión circulatoria y respiratoria, que pueden suponer un riesgo para la vida, y muy raramente resultar mortales.

A continuación se resumen las estimaciones de prevalencia de metabolizadores ultra-rápidos en diferentes poblaciones:

Población	Prevalencia %
Africanos/Etíopes	29 %
Afroamericanos	3,4 % a 6,5 %
Asiáticos	1,2 % a 2 %
Caucásicos	3,6 % a 6,5 %
Griegos	6,0 %
Húngaros	1,9 %
Norte Europeos	1%-2 %

#### **Uso post-operatorio en niños**

Ha habido informes en la literatura publicada sobre la administración post-operatoria de codeína a niños tras tonsilectomía y/o adenoidectomía para tratamiento de apnea obstructiva del sueño que condujo a acontecimientos adversos raros pero con riesgo para la vida, incluyendo la muerte (ver también sección 4.3). Todos los niños recibieron dosis de codeína que se encontraban dentro del rango de dosis apropiado; sin embargo hubo evidencia de que estos niños eran metabolizadores ultra rápidos o extensivos en la conversión de codeína a morfina.

#### **Niños con función respiratoria afectada**

No se recomienda el uso de codeína en niños cuya función respiratoria pudiera estar afectada incluyendo trastornos neuromusculares, enfermedades cardíacas o respiratorias graves, infecciones de vías respiratorias

altas o pulmonares, politraumatismos o procedimientos de cirugía extensiva. Estos factores podrían empeorar los síntomas de toxicidad de la morfina.

### **Advertencias sobre excipientes**

Este medicamento contiene maltitol líquido. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento.

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.

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

### Interacciones relacionadas con el ibuprofeno (arginina)

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.

Se han notificado interacciones con los siguientes medicamentos:

- Otros AINES: debe evitarse 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, 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: 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 ancianos, así como vigilar la función renal para prevenir una posible disminución del aclaramiento de metotrexato.
- Hidantoínas y sulfamidás: 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.
- Anticoagulantes: Los AINE pueden aumentar los efectos de los anticoagulantes tipo dicumarínico sobre el tiempo de hemorragia (ver sección 4.4).
- 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.
- 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 puede excluirse. Se considera que es probable que no haya un efecto clínicamente relevante con el uso ocasional de ibuprofeno (ver sección 5.1).
- Corticoides: 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).

- Mifepristona: Los antiinflamatorios no esteroideos 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.
- Digoxina: Los AINES pueden exacerbar la insuficiencia cardíaca, reducir la tasa de filtración glomerular y aumentar los niveles 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, y el empleo simultáneo de un AINE y un diurético puede aumentar el riesgo de neurotoxicidad, 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 ión.
- Sulfonilureas: Los AINES podrían potenciar el efecto hipoglucemiante de las sulfonilureas, desplazándolas de su unión a proteínas plasmáticas.
- 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 o los betabloqueantes): Los AINE pueden reducir la eficacia de los antihipertensivos. El tratamiento simultáneo con AINES e inhibidores de la ECA puede asociarse al riesgo de insuficiencia renal aguda.
- 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.
- Alimentos: la administración de ibuprofeno junto con alimentos retrasa la velocidad de absorción (ver sección 5.2.).

#### Interacciones relacionadas con la codeína:

##### Asociaciones contraindicadas:

- Agonistas-antagonistas morfínicos (nalbupina, buprenorfina, pentazocina): disminución del efecto analgésico por bloqueo competitivo de los receptores, con riesgo de aparición de síndrome de abstinencia.

##### Asociaciones desaconsejadas:

- Alcohol: el alcohol potencia el efecto sedante de los analgésicos morfínicos. La alteración del estado de alerta puede hacer peligrosa la conducción de vehículos o la utilización de maquinaria. Evitar la ingesta de bebidas alcohólicas y de medicamentos que contengan alcohol.

##### Asociaciones que deberían ser evitadas:

- Otros depresores del sistema nervioso central (antidepresivos, sedantes, antihistamínicos H<sub>1</sub> sedantes, ansiolíticos e hipnóticos neurolepticos, clonidina y relacionados, talidomida): potenciación de la depresión central. La alteración del estado de alerta puede hacer peligrosa la conducción de vehículos o la utilización de maquinaria.



- Otros analgésicos morfínicos, barbitúricos, benzodiazepinas: riesgo mayor depresión respiratoria, que puede ser fatal en caso de sobredosis.

#### 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.

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

### Embarazo

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

##### Ibuprofeno:

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.

##### Codeína:

Existe poca evidencia publicada sobre la seguridad de la codeína durante el embarazo humano. Se desconoce si la codeína puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Sin embargo, es bien sabido que la codeína atraviesa la barrera placentaria. El uso de la codeína sólo se acepta en caso de ausencia de alternativas terapéuticas más seguras.

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

#### 2) Tercer trimestre de la gestación

##### Ibuprofeno:

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.
- 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 (con una tendencia mayor al sangrado en la madre y el niño).

Consecuentemente Ibukern (Arginina) Codeína está contraindicado durante el tercer trimestre de embarazo (ver sección 4.3.).

##### Codeína

La codeína puede prolongar el parto. Por otra parte, la utilización cerca del parto y a dosis altas puede provocar depresión respiratoria neonatal. No se aconseja su uso durante el parto si se espera un niño

prematureo, asimismo se recomienda observación estricta del recién nacido (si la depresión respiratoria es grave puede necesitarse naloxona) cuya madre recibió opiáceos durante el parto. (Categoría C de la FDA).

Consecuentemente Ibukern (Arginina) Codeína está contraindicado durante el tercer trimestre de embarazo (ver sección 4.3.).

### Lactancia

#### Ibuprofeno

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

#### Codeína

No se debe utilizar codeína durante la lactancia (ver sección 4.3).

A las dosis terapéuticas habituales la codeína y su metabolito activo puede estar presente en la leche materna a dosis muy bajas y es improbable que puedan afectar al bebé lactante. Sin embargo, si el paciente es un metabolizador ultra rápido de CYP2D6, pueden encontrarse en la leche materna niveles más altos del metabolito activo, morfina, y en ocasiones muy raras esto puede resultar en síntomas de toxicidad opioide en el bebé, que pueden ser mortales.

#### Fertilidad

El uso de Ibukern (Arginina) Codeína 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.

## **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, deberán abstenerse 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.

La codeína puede producir somnolencia alterando la capacidad mental y/o física requerida para la realización de actividades potencialmente peligrosas, como la conducción de vehículos o el manejo de máquinas. Se debe advertir a los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas si sienten somnolencia, hasta que se compruebe que la capacidad para realizar estas actividades no queda afectada.

Por tanto, si los pacientes que toman Ibukern (Arginina) Codeína sienten somnolencia, vértigos, mareos o alteraciones visuales no deben conducir ni utilizar máquinas.

## **4.8. Reacciones adversas**

En el ensayo clínico de interacción y biodisponibilidad comparada realizado con la administración de Ibukern (Arginina) Codeína (200 mg/ml de ibuprofeno y 10 mg/ml de codeína fosfato hemihidrato), no se detectó ninguna reacción adversa y la administración de Ibukern (Arginina) Codeína mostró un perfil de seguridad y tolerabilidad semejante a la de las preparaciones de los principios activos por separado.

### **Ibuprofeno (arginina):**

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 ancianos (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.

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

#### Trastornos gastrointestinales:

Poco frecuentes: estomatitis ulcerosa.

Raros: esofagitis, estenosis esofágica, exacerbación de enfermedad diverticular, colitis hemorrágica inespecífica.

Si se produjera hemorragia gastrointestinal podría ser causa de anemia y de hematemesis.

Muy raros: pancreatitis.

#### Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Frecuentes : erupción cutánea.

Poco frecuentes : urticaria, prurito, púrpura (incluida la púrpura alérgica).

Muy raros: reacciones ampollosas incluyendo el síndrome de Stevens Johnson y la necrolisis epidérmica tóxica, eritema multiforme, alopecia, reacciones de fotosensibilidad y vasculitis alérgica.

Excepcionalmente, pueden tener lugar infecciones cutáneas graves y complicaciones en tejido blando durante la varicela.

Frecuencia no conocida: reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome DRESS).

#### Trastornos del sistema inmunológico

Poco frecuentes: angioedema, rinitis, broncoespasmo.

Raros: reacción anafiláctica. En caso de reacción de hipersensibilidad generalizada grave puede aparecer hinchazón de cara, lengua y laringe, broncoespasmo, asma, taquicardia, hipotensión y shock.

Muy raros: lupus eritematoso sistémico.

#### Trastornos del sistema nervioso:

Frecuentes: fatiga o somnolencia, cefalea, mareo.

Raros: parestesia,

Muy raros: meningitis aséptica. En la mayor parte de los casos en los que se ha comunicado meningitis aséptica con ibuprofeno, el paciente sufría alguna forma de enfermedad autoinmune (como lupus eritematoso sistémico u otras enfermedades del colágeno) lo que suponía un factor de riesgo. Los síntomas de meningitis aséptica observados fueron rigidez en cuello, dolor de cabeza, náuseas, vómitos, fiebre o desorientación.

#### Trastornos psiquiátricos:

Poco frecuentes: insomnio, ansiedad, intranquilidad

Raros: reacción psicótica, nerviosismo, irritabilidad, depresión, confusión o desorientación.

#### Trastornos del oído y del laberinto:

Frecuentes: vértigo.

Poco frecuentes: tinnitus.

Raros: trastornos auditivos.

#### Trastornos oculares:

Poco frecuentes: alteraciones visuales.

Raros: ambliopía tóxica reversible.

#### Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Puede prolongarse el tiempo de sangrado. Los casos raros observados de trastornos hematológicos corresponden a trombocitopenia, leucopenia, granulocitopenia, pancitopenia, agranulocitosis, anemia aplásica o anemia hemolítica. Los primeros síntomas son: fiebre, dolor de garganta, úlceras superficiales en boca, síntomas pseudogripales, cansancio extremo, hemorragia nasal y cutánea.

#### Trastornos cardiacos y vasculares:

Se han notificado edema, hipertensión arterial e insuficiencia cardiaca en asociación con el tratamiento con AINEs.

Estudios clínicos sugieren que el uso de ibuprofeno, especialmente en dosis altas (2400 mg/día) se puede asociar con un pequeño aumento del riesgo de acontecimientos trombóticos arteriales (por ejemplo, infarto de miocardio o ictus) (ver sección 4.4).

Parece existir una mayor predisposición por parte de los pacientes con hipertensión o trastornos renales a sufrir retención hídrica.

#### Trastornos renales y urinarios:

En base a la experiencia con los AINEs en general, no pueden excluirse casos de nefritis intersticial, síndrome nefrótico e insuficiencia renal.

#### Trastornos hepato biliares:

Raros: lesión hepática, anomalías de la función hepática, hepatitis e ictericia.

Frecuencia desconocida: insuficiencia hepática.

#### Trastornos generales:

En muy raros casos podrían verse agravadas las inflamaciones asociadas a infecciones.

### **Codeína:**

#### Trastornos generales:

Raras: Malestar, somnolencia.

Muy raras: Reacciones de hipersensibilidad que oscilan, entre una simple erupción cutánea o una urticaria y shock anafiláctico. Fiebre.

#### Trastornos gastrointestinales:

Raras: Estreñimiento, náuseas.

Muy raras: Ictericia.

#### Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Muy raras: Trombocitopenia, agranulocitosis, leucopenia, neutropenia, anemia hemolítica.

### **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 casos de sobredosis de ibuprofeno han sido asintomáticos. 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, distress respiratorio del adulto y episodios transitorios de apnea (en niños después de ingerir grandes cantidades).

Los síntomas referidos con la sobredosis de codeína incluyen somnolencia, rash, miosis, vómitos, hormigueo, ataxia y tumefacción de la piel. Se han referido también fallo respiratorio y algunas muertes. Otros síntomas observados son excitación inicial, ansiedad, insomnio y posteriormente en ciertos casos, cefalea, alteraciones de la tensión arterial, arritmias, sequedad de boca, reacciones de hipersensibilidad, taquicardia, convulsiones, trastornos gastrointestinales, náuseas vómitos y depresión respiratoria.

En caso de intoxicación grave, puede producirse acidosis metabólica.

#### Medidas terapéuticas 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) 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.

Si se ha producido depresión del SNC, es necesaria la respiración artificial, administración de oxígeno y de naloxona.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: NO2B G, otros analgésicos y antipiréticos.

La asociación de dos fármacos (ibuprofeno(arginina) y fosfato de codeína) en Ibukern (Arginina) Codeína se basa en que la suma de la analgesia obtenida es superior a la de sus componentes en forma individual. Por lo tanto, ante la falta de respuesta analgésica de un AINE en dolor leve a moderado, la OMS recomienda la combinación de un opioide débil como la codeína con un AINE, en este caso el ibuprofeno. Desde un punto de vista farmacodinámico, la justificación de la combinación de ibuprofeno más codeína es la asociación de dos analgésicos con diferentes mecanismos de acción. Ibuprofeno es un AINEs de acción periférica, mientras la codeína es un agonista opioide de acción central.

El ibuprofeno es un fármaco analgésico antiinflamatorio no esteroideo que también posee propiedades antipiréticas. Es un derivado del ácido fenilpropiónico. Su acción analgésica no es de tipo narcótico y su actividad farmacológica se basa en la inhibición de la síntesis periférica de prostaglandinas. 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).

La codeína es un analgésico débil de acción central. La codeína ejerce su acción a través de los receptores opioides  $\mu$ , aunque la codeína tiene una baja afinidad por estos receptores, y el efecto analgésico se debe a su conversión a morfina. La codeína, particularmente en combinación con otros analgésicos como paracetamol ha mostrado ser efectiva en el dolor nociceptivo agudo.

La combinación de ibuprofeno arginina y codeína en Ibukern (Arginina) Codeína proporciona un alivio del dolor óptimo, con un efecto sinérgico entre los dos principios activos, clínicamente demostrado.

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

Los resultados obtenidos de estudios realizados con combinaciones de ibuprofeno/codeína han demostrado que no existen interacciones farmacocinéticas cuando ambos principios activos se administran en combinación. Por lo tanto, la combinación de estos dos fármacos es apropiada desde el punto de vista farmacocinético.

En el ensayo clínico de interacción y biodisponibilidad comparada realizado con la administración de Ibukern (Arginina) Codeína (200 mg/ml de ibuprofeno (arginina) y 10 mg/ml de codeína fosfato hemihidrato), se demuestra que la combinación farmacéutica de ibuprofeno y codeína con respecto a los principios activos administrados individualmente, presentan la misma biodisponibilidad. Con este estudio se demuestra que la asociación de ambas sustancias no altera la farmacocinética y biodisponibilidad que posee cada principio activo por separado.

### *Ibuprofeno*

Ibuprofeno es un fármaco que tiene una farmacocinética de tipo lineal.

#### Absorción:

Ibuprofeno por vía oral se absorbe rápida y aproximadamente un 80% en el tracto gastrointestinal. Ibuprofeno (arginina) permite una absorción del ibuprofeno elevada y rápida gracias a la presencia del aminoácido L-arginina, que favorece su solubilización y mejora su biodisponibilidad, alcanzando picos de concentración plasmática ya a los 20 minutos de su administración. La administración de ibuprofeno (arginina) granulado para solución oral no ha evidenciado acúmulo de fármaco ni de sus metabolitos.

#### 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 99%.

#### Biotransformación:

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 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.

La administración de ibuprofeno con alimentos retrasa el T<sub>máx</sub> (de  $\pm 2$  horas en ayunas a  $\pm 3$  horas de tomar alimentos), aunque no tiene efectos sobre la magnitud de la absorción.

### *Codeína*

La codeína presenta un metabolismo hepático del primer paso reducido, lo que contribuye a una mayor eficacia de la codeína por vía oral comparada con otros medicamentos morfínicos similares. La codeína administrada por vía oral se absorbe rápidamente en el intestino y presenta una biodisponibilidad del 70%. Después de su absorción, la codeína se metaboliza en el hígado, sometiéndose a O-desmetilación, N-desmetilación y conjugación con ácido glucurónico. Los productos de este metabolismo son excretados por la orina, aproximadamente 10% de la dosis administrada es desmetilada en morfina, lo cual contribuye en su acción analgésica. Se elimina principalmente por la orina, como sustancia inactiva, y como conjugados glucurónidos. La mayor parte de una dosis de codeína es excretada en un tiempo de 24 horas, del 5 al 15% como codeína inalterada, y el resto como producto de conjugación glucurónico de codeína y sus metabolitos. Cantidades mínimas de codeína y sus metabolitos son encontrados en las heces. La vida media de la codeína en plasma es de 2,5 a 3 horas.

### 5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los potenciales efectos tóxicos del ibuprofeno cuando se presenta en forma de arginato no difieren de los ya conocidos para dosis equivalentes de ibuprofeno.

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 inhibitoria de la síntesis de prostaglandinas de los AINEs.

No hay otros datos preclínicos de relevancia adicionales a los ya incluidos en otras secciones de la ficha técnica.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1. Lista de excipientes

L- arginina,  
domifén bromuro,  
maltitol líquido (E-965),  
sacarina de sodio,  
aroma de caramelo compuesto de (*sustancias aromatizantes idénticas a las naturales, sustancias aromatizantes naturales, preparaciones aromatizantes, maltodextrina, sacarosa aceite vegetal, dióxido de silicio (E-551) y lecitina (E-322)*),  
aroma de menta compuesto de (*preparaciones aromatizantes naturales, sustancias aromatizantes naturales, sustancias aromatizantes idénticas a las naturales, maltodextrina, almidón de maíz modificado (E-1450), glicerol triacetato (E-1518) y pulegona*),  
taumatina (E-957),  
agua purificada

### 6.2. Incompatibilidades

No procede.

### 6.3. Periodo de validez

3 años

### 6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C.

Conservar en el embalaje original.

### 6.5. Naturaleza y contenido del envase

Ibukern (Arginina) Codeína se presenta en un frasco de cristal topacio conteniendo 30 y 60 ml de solución junto con un vasito dosificador graduado en ½, 1, 2, 3 y 4 ml.

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

Ninguna especial para su eliminación.

## 7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Kern Pharma, S.L.

Venus, 72 - Pol. Ind. Colón II

08228 Terrassa - Barcelona  
España

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

76.465

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

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

Febrero 2018