FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ibuprofeno (Arginina) Codeína Farmalider 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

Tratamiento sintomático del dolor de intensidad 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

Edad	**Posología** *(equivalente a mg ibuprofeno/fosfato de codeina hemihidrato/día)*
Adultos	2-3 ml administrados 3 o 4 veces al día, según la intensidad del dolor y la respuesta al tratamiento. *(corresponden a 1.200/60 – 1.800/90 mg/día)*

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

	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.

Edad	**Posología** *(equivalente a mg ibuprofeno/fosfato de codeina hemihidrato/día)*
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. *(corresponden a 1.200/60 – 1.600/80 mg/día)* 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. Ibuprofeno (Arginina) Codeína Farmalider 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. Ibuprofeno (Arginina) Codeína Farmalider 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.

Objetivos de tratamiento y suspensión
Antes de iniciar el tratamiento con Ibuprofeno (Arginina) Codeína Farmalider, debe acordarse con el paciente una estrategia de tratamiento que incluya su duración y objetivos, así como un plan para la conclusión del tratamiento, de conformidad con las pautas para el tratamiento del dolor. Durante el tratamiento, el médico y el paciente deben mantener contactos frecuentes para evaluar la necesidad de

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

continuar el tratamiento, considerar su interrupción y ajustar las dosis en caso necesario. Cuando un paciente ya no necesite tratamiento con codeína, puede ser aconsejable reducir gradualmente la dosis para prevenir los síntomas de abstinencia. En ausencia de un control adecuado del dolor, debe considerarse la posibilidad de hiperalgesia, tolerancia o progresión de la enfermedad subyacente (ver sección 4.4).
Duración del tratamiento
Ibuprofeno (Arginina) Codeína Farmalider no debe utilizarse más tiempo del necesario.

4.3. Contraindicaciones

Ibuprofeno (Arginina) Codeína Farmalider 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 cardiaca 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

Efectos renales:

Disfunción renal, ya que la función renal puede deteriorarse (ver secciones 4.3 y 4.8). Existe riesgo de disfunción renal en niños y adolescentes deshidratados.

Se han notificado hipocalemia grave y acidosis tubular renal secundarias al uso prolongado de ibuprofeno en dosis superiores a las recomendadas. Este riesgo aumenta con el uso de codeína/ibuprofeno, ya que los pacientes pueden volverse dependientes del componente codeína (ver la advertencia sobre el trastorno por uso de opioide, sección 4.8 y sección 4.9). Los signos y síntomas que se presentaron fueron disminución del nivel de consciencia y debilidad generalizada. Se debe tener en cuenta la posibilidad de acidosis tubular renal inducida por ibuprofeno en pacientes con hipocalemia y acidosis metabólica de causa desconocida.

Tolerancia y trastorno por consumo de opioides (abuso y dependencia):
Tras la administración repetida de opioides, como Ibuprofeno (Arginina) Codeína Farmalider, puede aparecer tolerancia, dependencia física y psicológica y trastorno por consumo de opioides (TCO). El uso repetido de Ibuprofeno (Arginina) Codeína Farmalider puede dar lugar a un TCO. El riesgo de TCO es mayor con dosis más altas y con una duración más prolongada del tratamiento con opioides. El abuso

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

o el uso indebido intencionado de Ibuprofeno (Arginina) Codeína Farmalider pueden provocar una sobredosis o la muerte.
Se han notificado desenlaces clínicos graves, incluidos fallecimientos, asociados al abuso y la dependencia de las combinaciones de codeína e ibuprofeno, especialmente cuando se toman durante períodos prolongados en dosis superiores a las recomendadas. Algunos de ellos son perforaciones digestivas, hemorragias digestivas, anemia grave, insuficiencia renal, acidosis tubular renal e hipocalemia grave asociadas al componente ibuprofeno.

El riesgo de TCO aumenta en pacientes con antecedentes personales o familiares (padres o hermanos/as) de trastornos por consumo de sustancias (incluido el trastorno por consumo de alcohol), en fumadores actuales o en pacientes con antecedentes personales de otros transtornos mentales (p. ej., depresión mayor, ansiedad y trastornos de la personalidad).

Antes de iniciar el tratamiento con Ibuprofeno (Arginina) Codeína Farmalider y durante el tratamiento, deben acordarse con el paciente los objetivos del tratamiento y un plan de suspensión (ver sección 4.2). Antes y durante el tratamiento, también deberá informarse al paciente de los riesgos y los signos de TCO, así como sobre los desenlaces clínicos graves. Si aparecen estos signos, los pacientes deben ponerse en contacto con su médico.

Se deberá vigilar a los pacientes para detectar signos de conducta relacionada con la búsqueda de fármacos (por ejemplo, solicitar demasiado pronto la renovación de la receta). Esto incluye la revisión de los opioides y los fármacos psicoactivos usados de forma concomitante (como las benzodiazepinas). En el caso de los pacientes con signos y síntomas de TCO, debe considerarse la posibilidad de consultar a un especialista en adicciones.

Después de interrumpir la administración del medicamento pueden aparecer síntomas de abstinencia, como inquietud e irritabilidad.

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 ulceras 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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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) Codeína Farmalider 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., ≤ 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).

Se han notificado casos de síndrome de Kounis en pacientes tratados con Ibuprofeno (Arginina) Codeína Farmalider. El síndrome de Kounis se ha definido como los síntomas cardiovasculares secundarios a una reacción alérgica o de hipersensibilidad asociada a la constricción de las arterias coronarias y que puede desembocar en un infarto de miocardio.

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. Se ha notificado pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) asociada a productos que contienen ibuprofeno. Debe suspenderse inmediatamente la administración de Ibuprofeno (Arginina) Codeína Farmalider 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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 cardiaco, disfunción hepática, aquellos que están siendo tratados con diuréticos, IECA. Al descontinuar 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).

Enmascaramiento de los síntomas de infecciones subyacentes
Ibuprofeno (Arginina) Codeína Farmalider puede enmascarar los síntomas de una infección, lo que puede retrasar el inicio del tratamiento adecuado y, por tanto, empeorar el desenlace de la infección. Esto se ha observado en la neumonía bacteriana estrahospitalaria y en las complicaciones bacterianas de la varicela. Cuando se administre Ibuprofeno (Arginina) Codeína Farmalider para aliviar la fiebre o el dolor relacionados con una infección, se recomienda vigilar la infección. En entornos no hospitalarios, el paciente debe consultar a un médico si los síntomas persisten o empeoran.

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 (Arginina) Codeína Farmalider 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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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.

Síndrome de Kounis
Se han notificado casos de síndrome de Kounis en pacientes tratados con productos que contienen ibuprofeno, como Ibuprofeno (Arginina) Codeína Farmalider . Se ha definido el síndrome de Kounis como síntomas cardiovasculares secundarios a una reacción alérgica o de hipersensibilidad que causa la constricción de las arterias coronarias y puede provocar infarto de miocardio

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, naúseas, vómitos, estreñimiento y falta de apetito. En casos graves esto puede incluir

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 cardiacas 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.

Trastornos respiratorios relacionados con el sueño
Los opioides pueden provocar trastornos respiratorios relacionados con el sueño, incluida apnea central del sueño (ACS) e hipoxemia relacionada con el sueño. El uso de opioides aumenta el riesgo de ACS de manera dependiente de la dosis. En pacientes con ACS, considere reducir la dosis total de opioides.

Hiperalgesia
Al igual que sucede con otros opioides, si el control del dolor es insuficiente pese al aumento de la dosis de codeína, debe considerarse la posibilidad de hiperalgesia inducida por fármacos. Puede estar indicada la reducción de la dosis o la revisión del tratamiento.

Trastornos hepatobiliares
La codeína puede causar disfunción y espasmos del esfínter de Oddi, aumentando así el riesgo de síntomas de las vías biliares y pancreatitis. Por lo tanto, la codeína debe administrarse con precaución en pacientes con pancreatitis y enfermedades de las vías biliares.

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 insufieciencia 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)

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 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.
- *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 inhibidor 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 antibiótoicos quinolonas. Los pacientes que toman AINEs y quinolonas pueden tenr 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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 (nalbufina, 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.
- El uso concomitante de Ibuprofeno (Arginina) Codeína Farmalider con gabapentinoides (gabapentina y pregabalina) puede producir depresión respiratoria, hipotensión, sedación profunda, coma o la muerte (ver sección 4.4).

Asociaciones que deberían ser evitadas:

- Otros depresores del sistema nervioso central (antidepresivos, sedantes, antihistamínicos H_1 sedantes, ansiolíticos e hipnóticos neurolépticos, 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, benzodiacepinas: 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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 cardiacas 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 cadeína 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 alterantivas terapéuticas más seguras.

A partir de la semana 20 de embarazo, el uso de Ibuprofeno (Arginina) Codeína Farmalider puede provocar oligohidramnios como resultado de una disfunción renal fetal. Esto puede ocurrir poco después del inicio del tratamiento y habitualmente es reversible mediante la interrupción de este. Además, se han notificado casos de constricción del conducto arterioso tras el tratamiento en el segundo trimestre, la mayoría de los cuales se resolvieron tras el cese del tratamiento. Por lo tanto, durante el primer y segundo trimestre de embarazo, no se debe administrar Ibuprofeno (Arginina) Codeína Farmalider a menos que sea claramente necesario. Si Ibuprofeno (Arginina) Codeína Farmalider se usa en mujeres que desean quedarse embarazadas o durante el primer y segundo trimestre del embarazo, la dosis debe ser lo más baja posible y el tratamiento lo más corto posible. Se debe considerar llevar a cabo un control prenatal de oligohidramnios y de constricción del conducto arterioso después de la exposición a Ibuprofeno (Arginina) Codeína Farmalider durante varios días desde la semana gestacional 20 en adelante. El tratamiento con Ibuprofeno (Arginina) Codeína Farmalider deberá interrumpirse en caso de encontrarse oligohidramnios o constricción del conducto arterioso.

2) Tercer trimestre de la gestación

Ibuprofeno:
Durante el tercer trimestre de embarazo, todos los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas pueden exponer al feto a:
- Toxicidad cardiopulmonar (constricción / cierre prematuro del conducto arterioso e hipertensión pulmonar).
- Disfunción renal (véase más arriba);

a la madre y al recién nacido, al final del embarazo, a:
- Posible prolongación del tiempo de sangrado, un efecto antiagregante que puede ocurrir incluso a dosis muy bajas.
- Inhibición de las contracciones uterinas que da lugar a un parto retrasado o prolongado.

En consecuencia, Ibuprofeno (Arginina) Codeína Farmalider está contraindicado durante el tercer trimestre de embarazo (ver secciones 4.3 y 5.3).

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 prematuro, 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).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Consecuentemente Ibuprofeno (Arginina) Codeína Farmalider 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 sínteiss 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 bebe, que pueden ser mortales.

Fertilidad
El uso de Ibuprofeno (Arginina) Codeína Farmalider 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

.

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 este medicamento 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 Ibuprofeno (Arginina) Codeína Farmalider (200 mg/ml de ibuprofeno y 10 mg/ml de codeína fosfato hemihidrato), no se detectó ninguna reacción adversa y la administración de Ibuprofeno (Arginina) Codeína Farmalider mostró un perfil de seguridad y tolerabilidad semejante a la de las preparaciones de los principios activos por separado.

Clasificación de órganos y sistemas	Frecuencia	Acontecimientos adversos
Trastornos del metabolismo y de la	No conocida	Hipocalemia* (los números de

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

nutrición		referencia para la descripción de la reacción adversa seleccionada deben actualizarse en toda la tabla)
Trastornos renales y urinarios.	No conocida	Acidosis tubular renal*

*Se han notificado acidosis tubular renal e hipocalemia posteriormente a la comercialización, normalmente tras el uso prolongado del componente ibuprofeno en dosis superiores a las recomendadas debido a la dependencia del componente codeína.

Farmacodependencia
El uso repetido de Ibuprofeno (Arginina) Codeína Farmalider puede provocar farmacodependencia, incluso en dosis terapéuticas. El riesgo de farmacodependencia puede variar en función de los factores de riesgo individuales del paciente, la dosis y la duración del tratamiento con opioides (ver sección 4.4).

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 (≥ 1/10), frecuente (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuente (≥ 1/1.000 a < 1/100), rara (≥ 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). Pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA). Reacciones de fotosensibilidad.

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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.
Frecuencia desconocida: Síndrome de Kounis.

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 hepatobiliares:
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.
Frecuencia no conocida: pancreatitis.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:
Muy raras: Trombocitopenia, agranulocitosis, leucopenia, neutropenia, anemia hemolítica.

Trastornos hepatobiliares:
Frecuencia no conocida: disfunción del esfínter de Oddi.

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 sommnolencia, 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 posteriormentes en ciertos casos, cefalea, alteraciones de la tensión arterial, arritmias, sequedad de boca, reacciones de hipersensibilidad, taquicardia, convulsiones, transtornos gastrointestinales, náuseas vómitos y depresión respiratoria.

En caso de intoxicación grave, puede producirse acidosis metabólica.

En caso de intoxicación grave puede producirse acidosis metabólica y prolongación del tiempo de protrombina/INR, probablemente debido a la interferencia con la acción de los factores de coagulación circulantes. Pueden producirse insuficiencia renal aguda y daño hepático.

El uso prolongado en dosis superiores a las recomendadas puede dar lugar a hipocalemia grave y a acidosis tubular renal. Los síntomas pueden incluir disminución del nivel de consciencia y debilidad generalizada (ver secciones 4.4 y 4.8).

Los pacientes asmáticos podrían experimentar una exacerbación del asma.

El uso prolongado en dosis superiores a las recomendadas o sobredosis puede dar lugar a acidosis tubular renal y a hipocalemia.

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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 Ibuprofeno (Arginina) Codeína Farmalider 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 codeina 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 antiinflamantorio 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 opiodes μ, 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 Ibuprofeno (Arginina) Codeína Farmalider 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 Ibuprofeno (Arginina) Codeína Farmalider (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 fámaco que tiene una farmacocinéica de tipo lineal.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 Tmáx (de ± 2 horas en ayunas a ± 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, los 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 glucurónido 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 inhibidora 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,

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

domifén bromuro,
maltitol líquido (E-965),
sacarina de sódio,
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 25ºC.
Conservar en el embalaje original.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

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

Farmalider S.A.
C/ La Granja 1
28108 Alcobendas, (Madrid)
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

Mayo 2026

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios