

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ibuprofeno Farmalider 200 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 200 mg de ibuprofeno.

Excipiente con efecto conocido:

Cada comprimido recubierto contiene 15 mg de lactosa monohidrato.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos con película.

Comprimidos recubiertos de color blanco, de forma oblonga, biconvexos, con una de las caras ranurada y la opuesta lisa. Las dimensiones de los comprimidos son: 6 mm de anchura, 12 mm de longitud y 4,2 mm de grosor.

La ranura no debe utilizarse para fraccionar el comprimido.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Este medicamento está indicado en adolescentes a partir de los 40 kg de peso (12 años o más) y adultos para el tratamiento sintomático ocasional del dolor leve a moderado y/o la fiebre.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

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

Las dosis recomendadas se detallan en la tabla siguiente.

Peso corporal (edad)	Dosis única	Dosis máxima diaria
≥ 40 kg (adultos y adolescentes mayores de 12 años)	200-400 mg (1-2 comprimidos)	1200 mg de ibuprofeno (6 comprimidos)

Los respectivos intervalos posológicos deben elegirse de acuerdo con el cuadro sintomático y la dosis máxima diaria. El intervalo entre dosis no será menor de 6 horas. No debe excederse la dosis máxima diaria recomendada.

Población pediátrica

Este medicamento no está destinado para uso en adolescentes de menos de 40 kg de peso o en niños menores de 12 años.

Pacientes de edad avanzada

No es necesario un ajuste específico de la dosis. Debido al perfil de posibles reacciones adversas (ver sección 4.4) se recomienda un control especialmente cuidadoso de los pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal (ver sección 5.2):

No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (en el caso de pacientes con insuficiencia renal grave, ver sección 4.3).

Insuficiencia hepática (ver sección 5.2):

No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (en el caso de pacientes con insuficiencia hepática grave, ver sección 4.3).

Solo para uso a corto plazo.

Si un adolescente de más de 12 años necesitase tomar este medicamento durante más de 3 días, o si los síntomas empeoran, debe consultarse al médico.

Si un adulto necesitase tomar este medicamento durante más de 3 días en caso de fiebre o 4 días en el tratamiento del dolor, o si los síntomas empeoran, debe consultarse al médico.

Forma de administración

Para administración por vía oral.

Los comprimidos deben tragarse enteros, con un vaso de agua.

Si el paciente sufre molestias digestivas, se recomienda tomar este medicamento con las comidas.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Antecedentes de broncoespasmo, asma, rinitis, urticaria, edema angioneurótico u otras reacciones alérgicas tras el uso de otros antiinflamatorios no esteroideos (AINE).
- Antecedentes de perforación o hemorragia gastrointestinales relacionadas con el tratamiento previo con AINE.

- Hemorragia/úlceras pépticas activas (dos o más episodios diferentes de úlcera o hemorragia comprobados) o antecedentes de recidiva.
- Insuficiencia cardíaca grave (clase IV de la NYHA).
- Insuficiencia renal o hepática graves.
- Trastornos hematopoyéticos no esclarecidos.
- Tercer trimestre del embarazo (ver sección 4.6).
- Hemorragia cerebrovascular u otra hemorragia activa.
- Deshidratación intensa (causada por vómitos, diarrea o consumo de líquidos insuficiente).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

Edad avanzada:

Los pacientes de edad avanzada tienen más probabilidades de sufrir reacciones adversas a los AINE, en especial perforaciones y hemorragias gastrointestinales, en algunos casos mortales. También tienen mayor riesgo de sufrir consecuencias de las reacciones adversas.

Solo debe utilizarse ibuprofeno tras una valoración estricta de la relación beneficio/riesgo en caso de:

- Lupus eritematoso sistémico, así como enfermedad mixta del tejido conjuntivo, debido al riesgo de meningitis aséptica (ver sección 4.8).
- Enfermedades congénitas del metabolismo de las porfirinas (p. ej., porfiria intermitente aguda).

Es necesario un control médico especialmente cuidadoso en caso de:

- Trastornos gastrointestinales y enfermedad inflamatoria intestinal crónica (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn) (ver sección 4.8).
- Antecedentes de hipertensión y/o insuficiencia cardíaca, ya que se ha notificado retención de líquidos y edema asociados al tratamiento con AINE (ver secciones 4.3 y 4.8).
 - Insuficiencia renal, ya que la función renal podría deteriorarse aún más (ver secciones 4.3 y 4.8).
 - Insuficiencia hepática (ver secciones 4.3 y 4.8).
 - Inmediatamente después de cirugía mayor.
 - Deshidratación
 - Pacientes que sufren alergia estacional, pólipos nasales, inflamación crónica de la mucosa nasal o trastornos respiratorios obstructivos crónicos, ya que existe un mayor riesgo de reacciones alérgicas. Dichas reacciones pueden presentarse en forma de ataques de asma (lo que se conoce como asma por analgésicos), edema de Quincke o urticaria.

- Pacientes que hayan padecido reacciones alérgicas a otras sustancias, ya que con el uso de ibuprofeno tienen también un riesgo mayor de sufrir reacciones de hipersensibilidad.

Reacciones respiratorias:

Los AINE pueden inducir broncoespasmo en pacientes que padecen o han padecido asma bronquial o enfermedades alérgicas.

Otros AINE:

Se debe evitar la administración concomitante de ibuprofeno con otros AINE, incluyendo los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2.

Riesgos gastrointestinales:

Se han notificado úlceras, perforaciones y hemorragias gastrointestinales, en algunos casos mortales, con todos los AINE, en cualquier momento durante el tratamiento, con o sin síntomas previos de alerta, y con y sin antecedentes de episodios gastrointestinales graves.

El riesgo de úlcera, perforación o hemorragia gastrointestinal es mayor al aumentar la dosis del AINE y en pacientes con antecedentes de úlcera, especialmente si estaba complicada con hemorragia o perforación (ver sección 4.3), y en pacientes de edad avanzada.

Estos pacientes deben comenzar el tratamiento con la menor dosis posible. Se recomienda prescribir a estos pacientes un tratamiento concomitante con agentes protectores (p. ej., misoprostol o inhibidores de la bomba de protones); tratamiento que también debería tomarse en consideración en el caso de pacientes que tomen dosis baja de ácido acetilsalicílico u otros medicamentos que puedan aumentar el riesgo gastrointestinal (ver a continuación y sección 4.5).

Se debe aconsejar a los pacientes con antecedentes de reacciones adversas gastrointestinales, especialmente los de edad avanzada, que comuniquen al médico cualquier síntoma abdominal inusual (en particular el sangrado gastrointestinal) sobre todo en las etapas iniciales del tratamiento.

Se deben tomar precauciones especiales con aquellos pacientes que reciben tratamientos concomitantes que podrían aumentar el riesgo de úlcera o hemorragia, tales como corticoides orales, anticoagulantes como warfarina, inhibidores selectivos de la recaptación selectiva de serotonina o antiagregantes plaquetarios como el ácido acetilsalicílico (ver sección 4.5).

Si se produce una hemorragia gastrointestinal o una úlcera en pacientes tratados con ibuprofeno, el tratamiento debe suspenderse.

Los AINE deben administrarse con precaución en pacientes con antecedentes de trastornos gastrointestinales (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn) ya que podrían exacerbarse dichas enfermedades (ver sección 4.8).

Reacciones cutáneas adversas graves (RCAG)

Se han notificado reacciones cutáneas adversas graves (RCAG), incluidos la dermatitis exfoliativa, el eritema multiforme, el síndrome de Stevens-Johnson (SJS), la necrólisis epidérmica tóxica (NET), la reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome DRESS) y la pustulosis exantemática

generalizada aguda (PEGA), que pueden poner en peligro la vida o ser mortales, en relación con el uso de ibuprofeno (ver sección 4.8). La mayoría de estas reacciones se produjeron durante el primer mes de tratamiento.

Si aparecen signos y síntomas indicativos de estas reacciones se debe retirar inmediatamente el ibuprofeno y considerar un tratamiento alternativo (según proceda).

En casos excepcionales, la varicela puede ser el origen de infecciones cutáneas graves y complicaciones en los tejidos blandos. Por el momento no puede descartarse el papel de los AINE en el empeoramiento de estas infecciones. Por consiguiente, se aconseja no administrar ibuprofeno en caso de varicela.

Reacciones cardiovasculares y cerebrovasculares:

Se deben extremar las precauciones (consultar con el médico o farmacéutico) antes de comenzar el tratamiento en pacientes con antecedentes de hipertensión y/o insuficiencia cardíaca, ya que se ha notificado retención de líquidos, hipertensión y edema relacionados con el tratamiento con AINE.

Los estudios clínicos indican que el uso de ibuprofeno, especialmente a dosis altas (2400 mg/día), puede estar relacionado con un pequeño aumento del riesgo de episodios trombóticos arteriales (por ejemplo, infarto de miocardio o ictus). En general, los estudios epidemiológicos no indican que el ibuprofeno a dosis bajas (p. ej., ≤ 1200 mg/día) esté relacionado con un aumento del riesgo de episodios trombóticos arteriales.

Los pacientes con hipertensión no controlada, insuficiencia cardíaca congestiva (clase II-III de la NYHA), cardiopatía isquémica establecida, arteriopatía periférica y/o enfermedad cerebrovascular, solo se deben tratar con ibuprofeno tras una cuidadosa valoración, y se deben evitar las dosis altas (2400 mg/día).

También se debe realizar una cuidadosa valoración antes de iniciar un tratamiento prolongado con ibuprofeno en pacientes con factores de riesgo de episodios cardiovasculares (p. ej., hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, tabaquismo), sobre todo con dosis altas (2400 mg/día).

Se han notificado casos de síndrome de Kounis en pacientes tratados con Ibuprofeno 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.

Reacciones renales:

Ibuprofeno puede causar retención de sodio, potasio y líquidos en pacientes que no han sufrido previamente trastornos renales, debido a sus efectos sobre la perfusión renal. Esto puede provocar edema o incluso insuficiencia cardíaca o hipertensión en pacientes predispuestos.

Al igual que con otros AINE, la administración prolongada de ibuprofeno en animales ha provocado necrosis papilar renal y otros cambios renales patológicos. En seres humanos se ha notificado nefritis intersticial aguda con hematuria, proteinuria y, ocasionalmente, síndrome nefrótico. También se han observado casos de toxicidad renal en pacientes en los que las prostaglandinas tienen una función compensatoria en el mantenimiento de la perfusión renal. La administración de AINE a estos pacientes puede reducir, en función de la dosis, la producción de prostaglandinas y, de forma secundaria, el flujo sanguíneo renal, lo cual puede llevar a una franca descompensación renal. Los pacientes que tienen más riesgo de sufrir esta reacción son los que padecen disfunción renal, insuficiencia cardíaca o disfunción

hepática, los que toman diuréticos e inhibidores de la enzima convertora de la angiotensina y los de edad avanzada. La suspensión del tratamiento con AINE lleva, por lo general, a una recuperación hasta el estado anterior al tratamiento.

En general, el uso habitual de analgésicos, especialmente cuando se combinan distintas sustancias, puede producir lesiones renales duraderas con riesgo de insuficiencia renal (nefropatía por analgésicos).

Población pediátrica

Existe riesgo de insuficiencia renal en adolescentes deshidratados.

Otros:

Muy raramente se han observado reacciones agudas graves de hipersensibilidad (p. ej., *shock* anafiláctico). El tratamiento debe suspenderse ante los primeros signos de una reacción de hipersensibilidad tras la administración de ibuprofeno. Personal especializado deberá aplicar las medidas médicas necesarias de acuerdo con los síntomas.

El ibuprofeno puede inhibir temporalmente la función plaquetaria (agregación plaquetaria). Los pacientes con trastornos de la coagulación deben controlarse cuidadosamente.

En los tratamientos de larga duración con ibuprofeno se deben comprobar con regularidad los valores hepáticos y la función renal, así como realizar un hemograma si es necesario.

El uso prolongado de cualquier tipo de analgésicos para tratar las cefaleas puede empeorarlas. Si tal cosa ocurre o se sospecha que pueda estar ocurriendo, se debe consultar al médico y suspender el tratamiento. Debe sospecharse cefalea por abuso de medicamentos en pacientes que sufren cefalea a diario o muy frecuentemente a pesar de (o por) el uso habitual de medicamentos para tratar la cefalea.

Enmascaramiento de los síntomas de infecciones subyacentes

Ibucod 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 extrahospitalaria y en las complicaciones bacterianas de la varicela. Cuando se administre Ibucod 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.

Respecto a la fertilidad femenina, ver sección 4.6.

Este medicamento contiene lactosa. Las pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

El consumo concomitante de alcohol y AINE puede incrementar las reacciones adversas relacionadas con los principios activos, especialmente aquellas que afectan al tubo digestivo y al sistema nervioso central.

Interferencias con pruebas analíticas:

Tiempo de sangría (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 (pueden disminuir).

Concentraciones sanguíneas de nitrógeno ureico y concentraciones séricas de creatinina y potasio (pueden aumentar).

Con pruebas de función hepática: incremento de los valores de las transaminasas.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Ibuprofeno (al igual que otros AINE) debe tomarse con precaución junto con los siguientes medicamentos:

- Anticoagulantes: los AINE pueden potenciar los efectos de anticoagulantes como warfarina (ver sección 4.4).
- Antiagregantes plaquetarios e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina: aumentan el riesgo de hemorragia gastrointestinal (ver sección 4.4).
- Ácido acetilsalicílico: en general no se recomienda la administración concomitante de ibuprofeno y ácido acetilsalicílico debido a la posibilidad de que aumenten las reacciones adversas.

Los datos experimentales indican que el ibuprofeno puede inhibir de forma competitiva el efecto de dosis bajas de ácido acetilsalicílico sobre la agregación plaquetaria cuando se administran conjuntamente. Aunque hay ciertas dudas respecto a la extrapolación de estos datos a la práctica clínica, no puede excluirse la posibilidad de que el uso habitual a largo plazo de ibuprofeno pueda reducir el efecto cardioprotector de dosis bajas de ácido acetilsalicílico. Se piensa que es probable que no haya un efecto clínicamente relevante con el uso ocasional de ibuprofeno (ver sección 5.1).

- Corticoides: aumento del riesgo de úlceras y hemorragias gastrointestinales (ver sección 4.4).
- Otros AINE: debe evitarse el uso simultáneo con otros AINE, ya que puede aumentar el riesgo de úlceras y hemorragias gastrointestinales debido al efecto sinérgico. El uso concomitante de ibuprofeno con otros AINE debe, por consiguiente, evitarse (ver sección 4.4).
- Metotrexato: los AINE inhiben la secreción tubular de metotrexato y, por consiguiente, disminuyen su aclaramiento renal, lo que puede dar lugar a interacciones metabólicas. La administración de ibuprofeno en las 24 horas anteriores o posteriores a la de metotrexato puede aumentar las concentraciones de metotrexato e incrementar sus efectos tóxicos. Por consiguiente, deberá evitarse el uso concomitante de AINE y metotrexato a dosis elevadas. También deberá tenerse en cuenta el posible riesgo de interacciones con la administración de metotrexato a dosis bajas, sobre todo en pacientes con deterioro de la función renal. En caso de tratamiento combinado, deberá vigilarse la función renal.
- Mifepristona: El uso de AINE durante los 8 a 12 días posteriores a la administración de mifepristona podría disminuir el efecto de mifepristona.
- Digoxina, fenitoína y litio: la administración concomitante de ibuprofeno con preparaciones de

digoxina, fenitoína o litio podría aumentar las concentraciones séricas de estos fármacos. El uso correcto del ibuprofeno (máximo 3 a 4 días) no requiere comprobar las concentraciones séricas de digoxina, fenitoína y litio.

- Probenecid y sulfinpirazona: los medicamentos que contienen probenecid o sulfinpirazona podrían retrasar la excreción de ibuprofeno.
- Quinolonas: los datos en animales indican que los AINE pueden aumentar el riesgo de convulsiones relacionadas con los antibióticos quinolónicos. Los pacientes que tomen AINE y quinolonas tienen mayor riesgo de sufrir convulsiones.
- Inhibidores del CYP2C9: la administración de ibuprofeno junto con inhibidores del CYP2C9 puede aumentar la exposición a ibuprofeno (sustrato del CYP2C9). En un estudio realizado con voriconazol y fluconazol (inhibidores del CYP2C9) se observó un incremento de la exposición a S(+)-ibuprofeno del 80 % al 100 %. Se debe considerar la posibilidad de reducir la dosis de ibuprofeno cuando se administre junto con inhibidores potentes del CYP2C9, especialmente si se utilizan dosis altas de ibuprofeno junto con voriconazol o con fluconazol.
- Sulfonilureas: los AINE podrían potenciar el efecto de las sulfonilureas. En caso de tratamiento simultáneo, se recomienda controlar los niveles de glucosa.
- Ciclosporina: el riesgo de lesiones renales causadas por ciclosporina puede aumentar si se administra simultáneamente con determinados AINE. Este efecto no puede descartarse con la combinación de ciclosporina e ibuprofeno.
- Tacrólimus: el riesgo de nefrotoxicidad aumenta si se administran de forma concomitante ambos productos.
- Zidovudina: existen pruebas de un aumento del riesgo de hemartrosis y hematomas en pacientes hemofílicos VIH positivos que reciben tratamiento simultáneo con zidovudina e ibuprofeno.
- Aminoglucósidos: los AINE pueden disminuir la excreción de aminoglucósidos y aumentar su toxicidad.
- Plantas medicinales: el *Ginkgo biloba* podría potenciar el riesgo de hemorragia de los AINE.
- Diuréticos, inhibidores de la ECA, betabloqueantes y antagonistas de la angiotensina II: los AINE pueden reducir la eficacia de los diuréticos y otros fármacos antihipertensores. En algunos pacientes con deterioro de la función renal (p. ej., pacientes deshidratados o pacientes de edad avanzada) la administración concomitante de inhibidores de la ECA, betabloqueantes o antagonistas de la angiotensina II y fármacos que inhiben la ciclooxigenasa puede conducir a un mayor deterioro de la función renal, incluyendo una posible insuficiencia renal aguda, que suele ser reversible. Por consiguiente, esta combinación debe utilizarse con precaución, sobre todo en ancianos. Los pacientes deben estar adecuadamente hidratados y ha considerarse la posibilidad de controlar la función renal tras el inicio del tratamiento concomitante y periódicamente durante el mismo.

La administración concomitante de ibuprofeno y diuréticos ahorradores de potasio puede provocar hiperpotasemia.

- Colestiramina: el tratamiento simultáneo con colestiramina e ibuprofeno prolonga y reduce (25 %) la absorción de ibuprofeno. Los medicamentos deben administrarse con un intervalo entre ambos al menos de 2 horas.
- Alcohol: debe evitarse el uso de ibuprofeno en personas que consumen bebidas alcohólicas en exceso de forma habitual (14-20 unidades a la semana o más) debido al aumento del riesgo de reacciones adversas significativas que afectan al sistema nervioso central y al tubo digestivo, incluyendo hemorragias.

Pentoxifilina: en pacientes que reciben tratamiento con ibuprofeno en combinación con pentoxifilina puede aumentar el riesgo de hemorragia, por lo que se recomienda controlar el tiempo de sangría.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

La inhibición de la síntesis de prostaglandinas puede afectar negativamente la gestación y/o al desarrollo embriofetal. Los datos procedentes de estudios epidemiológicos indican 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 aumentó de menos del 1 % hasta aproximadamente el 1,5 %. Se piensa que el riesgo aumenta con la dosis y la duración del tratamiento.

En animales se ha observado que la administración de un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas aumenta las pérdidas preimplantación y postimplantación, así como la mortalidad embriofetal. Además se ha notificado una mayor incidencia de diversas malformaciones, incluyendo las cardiovasculares, en animales a los que se administró un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas durante el periodo organogénico.

A partir de la semana 20 de embarazo, el uso de Ibuprofeno 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, ha habido casos de constricción del conducto arterioso después del tratamiento en el segundo trimestre, la mayoría de los cuales se resolvieron después de la interrupción del tratamiento. Por lo tanto, durante el primer y segundo trimestre de la gestación no debe administrarse ibuprofeno a menos que sea absolutamente necesario. Si se administra ibuprofeno a una mujer que está intentando quedarse embarazada, o durante el primer y segundo trimestre de la gestación, la dosis y la duración del tratamiento deben reducirse lo máximo posible. Se debe considerar llevar a cabo un control prenatal de oligohidramnios y constricción del conducto arterioso después de la exposición a Ibuprofeno Farmalider 200 mg comprimidos recubiertos con película durante varios días desde la semana gestacional 20 en adelante. El tratamiento con Ibuprofeno Farmalider 200 mg comprimidos recubiertos con película deberá interrumpirse en caso de encontrarse oligohidramnios o constricción del conducto arterioso.

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

- pueden exponer al feto a:

- toxicidad cardiopulmonar (constricción/cierre prematuro del ductus arteriosus e hipertensión pulmonar);

- disfunción renal (véase más arriba), que puede progresar a fallo renal con oligohidroamniosis,

- y pueden exponer a la madre y al neonato, al final del embarazo, a:

- posible prolongación del tiempo de sangría, 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.

Por lo tanto, ibuprofeno está contraindicado durante el tercer trimestre del embarazo (ver sección 4.3).

Lactancia

Ibuprofeno y sus metabolitos pasan a la leche materna solo en concentraciones bajas. Puesto que, hasta la fecha, no se conocen efectos perjudiciales para el lactante, no suele ser necesario interrumpir la lactancia durante los tratamientos de corta duración con ibuprofeno a las dosis recomendadas.

Fertilidad

Existen indicios de que los fármacos que inhiben la síntesis de ciclooxigenasa/prostaglandinas pueden afectar a la fertilidad femenina debido a un efecto sobre la ovulación. El efecto revierte al suspender el tratamiento.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Si se administra de la forma recomendada, la influencia de ibuprofeno sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

En casos aislados, los pacientes que toman ibuprofeno pueden sufrir una reacción adversa caracterizada por cansancio, mareos y alteraciones visuales, por lo que su tiempo de reacción y su capacidad para conducir y manejar maquinaria pueden verse afectados. Esto se ve potenciado por el consumo de alcohol.

4.8. Reacciones adversas

Los estudios clínicos indican que el uso de ibuprofeno, especialmente a dosis altas (2400 mg/día), puede estar relacionado con un pequeño aumento del riesgo de episodios trombóticos arteriales (por ejemplo, infarto de miocardio o ictus).

Las reacciones adversas que se observan con mayor frecuencia son de naturaleza gastrointestinal. Pueden producirse úlceras pépticas y perforaciones o hemorragias gastrointestinales, en algunos casos mortales, (ver sección 4.4). También se han notificado náuseas, vómitos, diarrea, flatulencia, estreñimiento,

dispepsia, dolor abdominal, melena, hematemesis, estomatitis ulcerosa, exacerbación de la colitis y la enfermedad de Crohn (ver sección 4.4). Se ha observado gastritis con menos frecuencia. En especial, el riesgo de hemorragia gastrointestinal depende del intervalo posológico y del tiempo de uso. Se ha notificado edema, hipertensión e insuficiencia cardíaca relacionados con el tratamiento con AINE.

La lista de reacciones adversas recoge todas aquellas de las que se tiene constancia durante el tratamiento con ibuprofeno, incluidas las ocurridas durante el tratamiento prolongado con dosis altas en pacientes reumáticos. Las frecuencias indicadas, que van más allá de informes muy raros, se refieren al uso a corto plazo de dosis diarias hasta un máximo de 1200 mg de ibuprofeno para presentaciones orales y un máximo de 1800 mg para supositorios.

Debe tenerse en cuenta que las siguientes reacciones adversas son fundamentalmente dependientes de la dosis y varían entre los pacientes.

Para evaluar las reacciones adversas se toman como base las frecuencias siguientes:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$).

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

Poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$).

Raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$).

Muy raras ($< 1/10000$).

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

Infecciones e infestaciones:

Muy raras: se ha descrito exacerbación de inflamaciones relacionadas con infecciones (p. ej., desarrollo de fascitis necrosante) coincidiendo con el uso de AINE. Esto está posiblemente relacionado con el mecanismo de acción de los AINE.

Si se observan signos de infección o estos empeoran durante el tratamiento con ibuprofeno, el paciente debe acudir al médico cuanto antes, ya que se debe estudiar si está indicado un tratamiento con antiinfecciosos o antibióticos.

Muy raras: durante el tratamiento con ibuprofeno se han observado síntomas de meningitis aséptica, con rigidez en el cuello, cefalea, náuseas, vómitos, fiebre o desorientación. Parece que existe una predisposición en los pacientes con enfermedades autoinmunitarias (LES, enfermedad mixta del tejido conjuntivo).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Muy raros: alteraciones hematopoyéticas (trombocitopenia, leucopenia, pancitopenia, agranulocitosis o anemia). Los primeros síntomas son fiebre, dolor de garganta, úlceras superficiales en la boca, síntomas pseudogripales, cansancio extremo y hemorragia nasal y cutánea. Es tales casos el paciente debe dejar de

tomar el medicamento inmediatamente, evitar cualquier automedicación con analgésicos o antipiréticos y consultar a un médico.

Durante el tratamiento prolongado deben realizarse hemogramas con regularidad.

Trastornos del sistema inmunitario:

Poco frecuentes: reacciones de hipersensibilidad con eritema cutáneo y prurito, así como crisis asmáticas (posiblemente con hipotensión). En ese caso el paciente debe informar al médico inmediatamente y dejar de tomar ibuprofeno.

Muy raras: reacciones generalizadas graves de hipersensibilidad. Puede presentarse como edema facial, hinchazón de la lengua y la laringe con constricción de las vías respiratorias, disnea, palpitaciones, hipotensión e incluso *shock* potencialmente mortal.

Si se produce cualquiera de esos síntomas, lo que puede ocurrir incluso la primera vez que se toma el fármaco, es necesario buscar asistencia médica inmediatamente.

Trastornos psiquiátricos:

Muy raras: reacción psicótica, depresión.

Trastornos de sistema nervioso:

Poco frecuentes: alteraciones del sistema nerviosos central como somnolencia, cefalea, mareos, agitación, irritabilidad o cansancio.

Trastornos oculares:

Poco frecuentes: alteraciones visuales. En ese caso el paciente debe informar al médico inmediatamente y dejar de tomar ibuprofeno.

Raras: ambliopía tóxica reversible.

Trastornos del oído y del laberinto:

Raras: alteraciones auditivas, acúfenos.

Trastornos cardíacos:

Muy raras: palpitaciones, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio.

Frecuencia desconocida: Síndrome de Kounis

Trastornos vasculares:

Muy raras: hipertensión

Trastornos gastrointestinales:

Frecuentes: síntomas gastrointestinales como pirosis, dolor abdominal, náuseas, vómitos, flatulencia, diarrea, estreñimiento y pequeños sangrados gastrointestinales que pueden causar anemia en casos excepcionales.

Poco frecuentes: úlcera gastrointestinal, potencialmente con hemorragia y perforación. Estomatitis

ulcerativa, exacerbación de la colitis y la enfermedad de Crohn (ver sección 4.4), gastritis.

Muy raras: esofagitis, pancreatitis, formación de estenosis intestinales.

El paciente debe dejar de tomar ibuprofeno y acudir al médico inmediatamente si nota un dolor relativamente intenso en la región abdominal superior o si se produce melena o hematemesis.

Trastornos hepatobiliares:

Muy raras: lesión hepática, especialmente con el tratamiento prolongado, disfunción hepática, insuficiencia hepática, hepatitis aguda e ictericia.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

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

Muy raras: Reacciones cutáneas adversas graves (RCAG) (incluido el eritema multiforme, la dermatitis exfoliativa, el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica), alopecia, reacciones de fotosensibilidad y vasculitis alérgica. En casos excepcionales pueden producirse infecciones cutáneas graves y complicaciones en los tejidos blandos 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 renales y urinarios:

Raras: daños en el tejido renal (necrosis papilar), especialmente con el tratamiento prolongado, aumento de la concentración de ácido úrico en sangre, aumento de la concentración de urea en sangre.

Muy raras: disminución de la excreción de orina y formación de edemas, sobre todo en pacientes hipertensos o con insuficiencia renal, nefritis intersticial y síndrome nefrótico que puede ir acompañado de insuficiencia renal aguda.

Por consiguiente, la función renal debe controlarse periódicamente.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar 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 cualquier sospecha de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es

4.9. Sobredosis

Síntomas

La mayoría de los pacientes que han ingerido cantidades clínicamente importantes de AINE solo han manifestado náuseas, vómitos, dolor epigástrico y, más raramente, diarrea. También pueden presentarse acúfenos, cefalea, vértigo y hemorragia gastrointestinal. En casos de intoxicaciones más graves, se han observado efectos sobre el sistema nervioso central que se manifiestan como somnolencia, ocasionalmente excitación y desorientación o coma. En algunas ocasiones el paciente puede presentar convulsiones. Los

niños pueden también sufrir espasmos mioclónicos. En caso de ingestión muy importante, se puede presentar acidosis metabólica y prolongación del tiempo de protrombina/INR, probablemente debido a la acción de los factores de coagulación circulantes. También se puede producir insuficiencia renal, lesión hepática, hipotensión, depresión respiratoria y cianosis. Es posible también la exacerbación del asma en pacientes asmáticos.

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

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

Tratamiento

Los pacientes deben acudir inmediatamente a un hospital.

El tratamiento será sintomático y de soporte e incluirá el mantenimiento de una vía aérea permeable y la monitorización de las constantes vitales y cardíacas hasta que se estabilicen. El vaciado gástrico o la administración oral de carbón activado están indicados si no ha transcurrido más de 1 hora desde la ingestión y si la cantidad ingerida supera los 400 mg/kg de peso corporal. Si el fármaco ya se ha absorbido, se administrarán sustancias alcalinas para acelerar la excreción de ibuprofeno, un ácido, en la orina. Si las convulsiones son frecuentes o prolongadas, se administrará diazepam o lorazepam por vía intravenosa. Podrían estar indicadas otras medidas en función del estado clínico del paciente. En caso de asma se administrarán broncodilatadores. No se dispone de ningún antídoto específico.

Se deben vigilar estrechamente las funciones hepática y renal.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Productos antiinflamatorios y antirreumáticos, antiinflamatorio no esteroideo, derivados del ácido propiónico. Código ATC: M01AE01

Ibuprofeno es un antiinflamatorio no esteroideo que, en los experimentos con modelos animales de inflamación, ha demostrado ser eficaz, probablemente mediante la inhibición de la síntesis de prostaglandinas. En seres humanos, ibuprofeno tiene un efecto antipirético, reduce el dolor relacionado con la inflamación y la tumefacción. Además, ibuprofeno inhibe de forma reversible la agregación plaquetaria inducida por el ADP y el colágeno.

Los datos experimentales indican que ibuprofeno puede inhibir de forma competitiva el efecto de dosis bajas de ácido acetilsalicílico sobre la agregación plaquetaria cuando se administran conjuntamente. Algunos estudios farmacodinámicos mostraron que, cuando se tomaban dosis únicas de ibuprofeno de 400 mg en las 8 horas anteriores o en los 30 minutos posteriores a la administración de ácido acetilsalicílico de liberación inmediata (81 mg), se reducía 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 práctica clínica, no puede excluirse la posibilidad de que el uso habitual a largo plazo de ibuprofeno pueda reducir el efecto cardioprotector de dosis bajas de ácido acetilsalicílico. Se piensa que es probable que no haya un efecto clínicamente relevante con el uso ocasional de ibuprofeno (ver sección 4.5)

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción:

Ibuprofeno por vía oral se absorbe de forma rápida, y aproximadamente en un 80 %, en el tubo digestivo. Las concentraciones plasmáticas máximas (T_{máx}) se alcanzan de 1 a 2 horas después de la administración.

La administración de ibuprofeno con alimentos retrasa el T_{máx} (de ± 2 h en ayunas a ± 3 h después de tomar alimentos), aunque esto no tiene efectos sobre la magnitud de la absorción.

Distribución:

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

Biotransformación:

Ibuprofeno se metaboliza rápidamente en el hígado por hidroxilación y carboxilación del grupo isobutilo, mediante el CYP2C9 y el CYP2C8, a dos metabolitos inactivos. Estos, junto con el ibuprofeno no metabolizado, se excretan a través del riñón, como tales o como conjugados.

Eliminación:

El ibuprofeno se excreta principalmente por los riñones; su eliminación se considera completa al cabo de 24 horas de la última dosis. Aproximadamente el 10 % se elimina inalterado y el 90 % se elimina como sus metabolitos inactivos, principalmente glucurónidos.

Poblaciones especiales

Personas de edad avanzada

En ausencia de insuficiencia renal, solo existen pequeñas diferencias, clínicamente insignificantes, en el perfil farmacocinético y la excreción urinaria entre jóvenes y personas de edad avanzada.

Población pediátrica

La exposición sistémica a ibuprofeno tras el ajuste de la dosis terapéutica en función del peso (de 5 mg/kg a 10 mg/kg de peso corporal) en niños a partir de 1 año de edad es similar a la de los adultos.

Disfunción renal

En los pacientes con disfunción renal leve se ha notificado un aumento del (S)-ibuprofeno no ligado, valores mayores del AUC para (S)-ibuprofeno y un incremento de los cocientes enantioméricos del AUC (S/R) en comparación con los controles sanos.

En los pacientes con nefropatía terminal sometidos a diálisis, la fracción libre media de ibuprofeno fue aproximadamente del 3 % en comparación con alrededor del 1 % en voluntarios sanos. El deterioro grave

de la función renal puede dar lugar a la acumulación de metabolitos de ibuprofeno. Se desconoce la importancia de este efecto. Los metabolitos se pueden eliminar mediante hemodiálisis (ver secciones 4.2, 4.3 y 4.4).

Insuficiencia hepática

La hepatopatía alcohólica con insuficiencia hepática leve o moderada no alteró sustancialmente los parámetros farmacocinéticos.

En pacientes con cirrosis e insuficiencia hepática moderada (puntuación de Child Pugh de 6 a 10) tratados con ibuprofeno racémico se observó una prolongación media de 2 veces la semivida, y el cociente enantiomérico del AUC (S/R) fue significativamente menor en comparación con los controles sanos, lo que indica un deterioro de la inversión metabólica del (R)-ibuprofeno al (S)-enantiómero activo (ver secciones 4.2, 4.3 y 4.4).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

La toxicidad subcrónica y crónica de ibuprofeno en experimentos con animales se observó principalmente en forma lesiones y úlceras gastrointestinales. Los estudios *in vitro* e *in vivo* no proporcionaron indicios clínicamente relevantes de un potencial mutágeno de ibuprofeno. En estudios realizados en ratas y ratones no se encontraron pruebas de efectos cancerígenos de ibuprofeno.

Ibuprofeno inhibió la ovulación en conejos y alteró la implantación en diversas especies animales (conejo, rata, ratón). Estudios experimentales en ratas y conejos han demostrado que ibuprofeno atraviesa la barrera placentaria. Tras la administración de dosis tóxicas para la madre, se observó un aumento de la incidencia de malformaciones (comunicaciones interventriculares) en la progenie en ratas.

El principio activo ibuprofeno puede presentar un riesgo medioambiental para el medio acuático, en especial los peces.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo

Hipromelosa

Croscarmelosa sódica

Lactosa monohidrato

Celulosa microcristalina

Almidón de maíz pregelatinizado

Sílice coloidal anhidra

Estearato de magnesio

Recubrimiento

Hipromelosa

Dióxido de titanio (E-171)

Talco

Propilenglicol (E-1520)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

36 meses.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25 °C

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blísteres de PVC/PVDC/aluminio en envases de 20 comprimidos recubiertos.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

FARMALIDER, S.A.

La Granja, 1, 3.º 28108

Alcobendas, Madrid (España)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

82.897

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

Abril 2018

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

12/2024