

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ibuprofeno Zentiva 400 mg comprimidos recubiertos con película EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película de Ibuprofeno Zentiva 400 mg contiene 400 mg de ibuprofeno.

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película

Ibuprofeno Zentiva 400 mg comprimido recubierto con película: comprimidos recubiertos con película de color blanco a blanquecino, redondeados y de 12 mm de diámetro.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Este medicamento es apto para el tratamiento sintomático a corto plazo del dolor leve a moderado, migraña, dismenorrea primaria y/o fiebre en adultos y adolescentes.

Este medicamento está recomendado para adultos y adolescentes a partir de 40 kg de peso corporal (mayores de 12 años).

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

Para uso solo a corto plazo.

Se recomienda consultar a un médico si, en adultos, se necesita este medicamento durante más de 3 días en el caso de fiebre o jaqueca migrañosa o durante más de 5 días para el tratamiento del dolor o si los síntomas empeoran.

Se deben minimizar los efectos indeseados utilizando la dosis eficaz más baja durante el menor tiempo necesario para aliviar los síntomas (ver sección 4.4).

***La dosis habitual para el tratamiento del dolor leve a moderado, dolor agudo y fiebre asociados al resfriado común es***

*Adultos y adolescentes a partir de 40 kg de peso corporal (mayores de 12 años):*

400 mg administrados en una dosis única o 3 veces al día con un intervalo mínimo de 4 a 6 horas.

La posología de la cefalea migrañosa debe ser: 400 mg administrados en una dosis única, si fuera necesario 400 mg con intervalos de 4 a 6 horas.

La dosis máxima diaria no debe superar los 1200 mg.

***Dismenorrea primaria***

*Adultos y adolescentes a partir de 40 kg de peso corporal (mayores de 12 años):*

400 mg, de 1 a 3 veces al día, con un intervalo mínimo de 4 a 6 horas, cuando sea necesario. El tratamiento se inicia ante el primer signo de problemas menstruales. La dosis máxima diaria no debe superar los 1 200 mg.

### **Población pediátrica**

#### ***Dolor leve a moderado y dolor agudo y fiebre asociados al resfriado común***

Este medicamento no debe usarse en adolescentes con peso inferior a 40 kg o en niños menores de 12 años.

Se debe acudir al médico si los niños y adolescentes necesitan este medicamento durante más de 3 días o si los síntomas empeoran.

### ***Población especial***

#### **Pacientes de edad avanzada**

Los AINE se deben utilizar con especial precaución en los pacientes de edad avanzada, que son más propensos a los acontecimientos adversos y que tienen más riesgo de posible hemorragia gastrointestinal, ulceración o perforación mortales (ver sección 4.4). Si el tratamiento se considera necesario, se debe utilizar la dosis más baja durante el menor tiempo necesario para aliviar los síntomas. Se debe revisar el tratamiento a intervalos regulares y retirarlo si no se observan beneficios o aparece intolerancia.

#### **Insuficiencia renal**

En los pacientes con una reducción leve o moderada de la función renal, se debe mantener la dosis lo más baja posible durante el menor tiempo necesario para aliviar los síntomas y se debe vigilar la función renal (este medicamento está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave, ver sección 4.3).

#### **Insuficiencia hepática**

En los pacientes con una reducción leve o moderada de la función renal se debe mantener la dosis lo más baja posible durante el menor tiempo necesario para aliviar los síntomas (este medicamento está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave, ver sección 4.3).

### **Forma de administración**

El comprimido se debe tragar con ayuda de un vaso de agua.

Los comprimidos no se deben aplastar, masticar ni chupar, para evitar la irritación del estómago y de la garganta.

Se recomienda que los pacientes con estómago sensible tomen este medicamento con alimentos.

### **4.3. Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Antecedentes de reacciones de hipersensibilidad (p. ej., broncoespasmo, asma, rinitis, angioedema o urticaria) asociadas a la toma de ácido acetilsalicílico (AAS) o de otros antiinflamatorios no esteroideos (AINE).
- En pacientes con alteraciones de la coagulación sanguínea y enfermedades que implican tendencia aumentada a sangrar.
- Episodios activos o antecedentes de hemorragia o úlcera péptica, existente o recidivante (dos o más episodios diferentes de ulceración o hemorragia probados).
- Antecedentes de perforación o hemorragia gastrointestinales, relacionadas con un tratamiento previo con AINE.
- Hemorragia cerebrovascular u otro sangrado activo.
- Trastornos de la hemopoyesis.

- Insuficiencia hepática grave o fracaso renal grave (filtración glomerular inferior a 30 ml/min).
- Fallo cardíaco grave (clase IV de la NYHA).
- Durante el tercer trimestre del embarazo (ver sección 4.6).
- Pacientes con deshidratación grave (causada por vómitos, diarrea o ingestión insuficiente de líquidos).

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

El uso concomitante de ibuprofeno y AINE, como los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2, aumenta el riesgo de reacciones adversas y se debe evitar.

Los pacientes asmáticos deben acudir al médico antes de utilizar ibuprofeno (ver más adelante).

Se deben minimizar los efectos indeseados utilizando la menor dosis eficaz durante el menor tiempo necesario para aliviar los síntomas (ver riesgos gastrointestinales y cardiovasculares más adelante). Los pacientes tratados con AINE a largo plazo se deben someter a supervisión médica permanente para vigilar los efectos adversos.

Solo se debe administrar ibuprofeno tras un análisis estricto del índice riesgo-beneficio en las siguientes situaciones:

- Lupus eritematoso sistémico (LES) y otras enfermedades autoinmunes.
- Alteración congénita del metabolismo de la porfirina (p. ej., porfiria intermitente aguda).
- El primer y segundo trimestre del embarazo.
- Lactancia.

Se debe tener un cuidado especial en los siguientes casos:

- Enfermedades gastrointestinales como la enfermedad intestinal inflamatoria crónica (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn).
- Insuficiencia cardíaca e hipertensión.
- Disminución de la función renal.
- Disfunción hepática.
- Defectos de la coagulación sanguínea.
- Alergias, fiebre del heno, hinchazón crónica de la mucosa nasal, adenoides, enfermedad obstructiva crónica de las vías respiratorias o asma bronquial.
- Inmediatamente después de intervenciones de cirugía mayor.

#### *Hemorragia, ulceración y perforación gastrointestinales*

Se han reportado casos de hemorragia, ulceración y perforación gastrointestinales, que pueden ser mortales, con todos los AINE en cualquier momento del tratamiento, con o sin síntomas de alarma o antecedentes de episodios gastrointestinales graves.

El riesgo de hemorragia, ulceración o perforación gastrointestinales es mayor con el aumento de las dosis de AINE, en los pacientes con antecedentes de úlcera, en particular si se complica con hemorragia o perforación (ver sección 4.3), y en los de edad avanzada. Estos pacientes deben comenzar el tratamiento con la mínima dosis disponible.

Para estos pacientes se debe considerar el tratamiento combinado con fármacos protectores (p. ej., misoprostol o inhibidores de la bomba de protones), y también para los pacientes que requieren el uso concomitante de ácido acetilsalicílico a dosis baja o de otros medicamentos que probablemente aumenten el riesgo gastrointestinal (ver más adelante y la sección 4.5).

Los pacientes con antecedentes de toxicidad gastrointestinal, en especial si son de edad avanzada, deben notificar cualquier síntoma abdominal atípico (en especial, hemorragia gastrointestinal), en particular en las etapas iniciales del tratamiento.

Se debe tener precaución en los pacientes que reciben tratamiento concomitante con medicamentos que podrían aumentar el riesgo de ulceración o hemorragia, como los corticosteroides por vía oral, los anticoagulantes como la warfarina o la heparina, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o los fármacos antiplaquetarios como el ácido acetilsalicílico (ver sección 4.5).

Si se produjera hemorragia gastrointestinal o ulceración en los pacientes que reciben ibuprofeno, se debe suspender el tratamiento.

Los AINE deben administrarse con precaución a los pacientes con antecedentes de enfermedad gastrointestinal (colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn), porque se puede exacerbar su enfermedad (ver sección 4.8).

#### *Pacientes de edad avanzada*

Los pacientes de edad avanzada presentan una mayor frecuencia de reacciones adversas debidas a los AINE, en especial hemorragia y perforación gastrointestinales que pueden resultar mortales (ver sección 4.2).

#### *Efectos cardiovasculares y cerebrovasculares*

Se requiere una vigilancia y asesoramiento adecuados para los pacientes con antecedentes de hipertensión o insuficiencia cardiaca congestiva leve o moderada, ya que se han notificado retención de líquidos, hipertensión y edema asociados con el tratamiento con AINE.

Los datos epidemiológicos y de los ensayos clínicos indican que el uso de ibuprofeno, en particular a dosis altas (2.400 mg al día) y en tratamiento prolongado, puede estar asociado a un ligero incremento del riesgo de episodios tromboticos arteriales (por ejemplo, infarto de miocardio o ictus). En general, en los estudios epidemiológicos no se indica que el ibuprofeno a dosis bajas (p. ej.,  $\leq 1.200$  mg al día) esté asociado con un aumento del riesgo de infarto de miocardio.

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

Se debe realizar una evaluación cuidadosa antes de iniciar el tratamiento de larga duración en los pacientes con factores de riesgo de episodios cardiovasculares (p. ej., hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus o tabaquismo), en particular si se necesitan dosis altas de ibuprofeno (2.400 mg/día).

Se han notificado casos de síndrome de Kounis en pacientes tratados con Ibuprofeno Zentiva. 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 cutáneas adversas graves (RCAG)*

Se han notificado reacciones cutáneas adversas graves (RCAG), entre ellas la dermatitis exfoliativa, el eritema multiforme, el síndrome de Stevens-Johnson (SJS) o 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).

De manera excepcional, es posible que la varicela sea el origen de las complicaciones infecciosas graves de la piel y los tejidos blandos. Hasta la fecha, no se puede descartar la contribución de los AINE en el empeoramiento de estas infecciones. Por ello, se debe recomendar evitar el uso de ibuprofeno en casos de varicela.

#### *Efecto renal*

El ibuprofeno puede causar retención de sodio, potasio y líquido en los pacientes que no han sufrido enfermedades renales con anterioridad, debido a su efecto en la perfusión renal. Esto puede producir edema o llevar incluso a la insuficiencia cardiaca o hipertensión en los pacientes predispuestos.

Como con otros AINE, la administración prolongada de ibuprofeno a animales ha ocasionado necrosis papilar renal y otras alteraciones renales patológicas. En los seres humanos, se han notificado casos de nefritis intersticial aguda con hematuria, proteinuria y, a veces, síndrome nefrótico. También se han observado casos de toxicidad renal en pacientes en los que las prostaglandinas desempeñan una función compensatoria en el mantenimiento de la perfusión renal. En estos pacientes, la administración de AINE puede provocar una reducción dependiente de la dosis en la formación de prostaglandinas y, de manera secundaria, en el flujo sanguíneo renal, que puede desencadenar la descompensación renal sintomática. Los pacientes con mayor riesgo de sufrir esta reacción son aquellos con disfunción renal, fallo cardiaco, disfunción hepática, aquellos que toman diuréticos o inhibidores de la ECA y los de edad avanzada. La interrupción del tratamiento con AINE suele ir seguida del restablecimiento del estado anterior al tratamiento.

#### *Enmascaramiento de los síntomas de infecciones subyacentes*

Este medicamento 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 complicaciones bacterianas de la varicela. Cuando se administre este medicamento 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.

#### *Otras precauciones*

Las reacciones de hipersensibilidad aguda grave (p. ej., shock anafiláctico) se observan muy raramente. Se debe cesar el tratamiento ante los primeros signos de reacción de hipersensibilidad tras la toma o administración de este medicamento. Las medidas necesarias desde el punto de vista médico, en línea con los síntomas, se deben iniciar por un especialista.

En los pacientes que sufren o tienen antecedentes de asma bronquial, rinitis crónica, sinusitis, pólipos nasales, adenoides o enfermedades alérgicas se puede precipitar broncoespasmo, urticaria o angioedema.

El uso prolongado de cualquier tipo de analgésico para las cefaleas puede empeorarlas. Si se experimenta o sospecha esta situación, se debe consultar al médico y suspender el tratamiento. Se debe sospechar el

diagnóstico de cefalea por abuso de medicamentos (CAM) en los pacientes que tienen cefaleas frecuentes o diarias a pesar (o a causa) del uso frecuente de medicamentos para la cefalea.

En general, el consumo habitual de analgésicos, en particular el uso combinado de diferentes fármacos analgésicos, puede provocar un daño renal permanente y un riesgo de insuficiencia renal (nefropatía analgésica). Este riesgo puede aumentar en función del esfuerzo físico asociado a la pérdida de sal y la deshidratación. Por tanto, se debe evitar.

Durante el tratamiento con ibuprofeno, se han observado algunos casos con síntomas de meningitis aséptica, como cuello rígido, cefalea, náuseas, vómitos, fiebre o desorientación en los pacientes con trastornos autoinmunes existentes (como lupus eritematoso sistémico, enfermedad mixta del tejido conjuntivo).

El ibuprofeno puede inhibir de forma transitoria la agregación plaquetaria y prolongar el tiempo de hemorragia. Por tanto, se debe observar atentamente a los pacientes con defectos de la coagulación o en tratamiento anticoagulante.

En el caso de tratamientos de larga duración con ibuprofeno, es necesaria una vigilancia periódica de las funciones hepática y renal, además del hemograma, en especial en los pacientes con riesgo alto.

Se debe evitar el consumo concomitante de alcohol, ya que puede intensificar los efectos secundarios de los AINE, en especial si afectan al tracto gastrointestinal o al sistema nervioso central.

Los pacientes tratados con ibuprofeno deben informar al médico de los signos y síntomas de ulceración o hemorragia gastrointestinales, visión borrosa y otros síntomas oculares, erupción cutánea, ganancia de peso o edema.

#### Población pediátrica

Existe riesgo de insuficiencia renal en niños y adolescentes deshidratados.

#### **Este medicamento contiene sodio**

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

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

##### ***Se debe evitar el uso concomitante de ibuprofeno y los siguientes fármacos:***

**Ácido acetilsalicílico, dosis baja:** Los datos experimentales indican que el ibuprofeno puede inhibir el efecto de una dosis baja de ácido acetilsalicílico sobre la agregación plaquetaria cuando se administran de manera concomitante. Sin embargo, las limitaciones de estos datos y las dudas en la extrapolación de los datos *ex vivo* a la situación clínica implican que no se puedan sacar conclusiones firmes del uso habitual de ibuprofeno, y no se considera probable un efecto clínico de interés para el uso ocasional del ibuprofeno (ver sección 5.1). En general, no se recomienda la administración concomitante de ibuprofeno y ácido acetilsalicílico debido al posible aumento de los efectos adversos.

**Otros AINE, como salicilatos:** Como resultado de los efectos sinérgicos, el uso simultáneo de varios AINE puede aumentar el riesgo de úlceras y hemorragia gastrointestinales. Se debe evitar, por tanto, la coadministración de ibuprofeno con otros AINE (ver sección 4.4).

*Anticoagulantes:* Los AINE pueden acentuar los efectos de los anticoagulantes, como la warfarina o la heparina (ver sección 4.4). En caso de un tratamiento simultáneo, se recomienda vigilar el estado de la coagulación.

*Ticlopidina:* No se deben combinar AINE con ticlopidina debido al riesgo de un efecto aditivo en la inhibición de la función plaquetaria.

*Metotrexato:* Los AINE inhiben la secreción tubular de metotrexato y se pueden producir ciertas interacciones metabólicas que disminuyen el aclaramiento de metotrexato. En consecuencia, en el tratamiento con dosis altas de metotrexato se debe evitar siempre prescribir AINE (ver más adelante).

*Glucósidos cardiacos (p. ej., digoxina):* Los AINE pueden exacerbar el fallo cardiaco, disminuir la filtración glomerular y aumentar las concentraciones plasmáticas de glucósidos cardiacos. Se recomienda vigilar la digoxina en suero.

*Mifepristona:* Si los AINE se utilizan en el plazo de 8 a 12 días después de la administración de mifepristona, pueden disminuir el efecto de la mifepristona.

*Sulfonilureas:* Los AINE pueden aumentar el efecto hipoglucémico de las sulfonilureas. En el caso de un tratamiento simultáneo, se recomienda vigilar la glucemia.

*Zidovudina:* Existen indicios de un aumento del riesgo de hemartrosis y hematoma en los pacientes hemofílicos infectados por el VIH que reciben un tratamiento simultáneo con zidovudina e ibuprofeno. Puede existir un aumento del riesgo de hematotoxicidad durante el uso concomitante de zidovudina y AINE. Se recomienda realizar un hemograma 1 o 2 semanas después de empezar a utilizarlos juntos.

***El ibuprofeno (como otros AINE) se debe tomar con precaución solo en combinación con los fármacos siguientes:***

*Moclobemida:* Acentúa el efecto del ibuprofeno.

*Fenitoína, litio:* La coadministración de ibuprofeno con fenitoína o preparaciones de litio puede aumentar la concentración sérica de estos medicamentos. Se necesita comprobar la concentración sérica de litio y se recomienda comprobar la concentración sérica de fenitoína.

*Diuréticos y antihipertensivos:* Los diuréticos y los inhibidores de la ECA pueden aumentar la nefrotoxicidad de los AINE. Los AINE pueden disminuir el efecto de los diuréticos y otros antihipertensivos, como los inhibidores de la ECA y los betabloqueantes. En los pacientes con función renal disminuida (p. ej., pacientes deshidratados o pacientes de edad avanzada con función renal disminuida), el uso concomitante de un inhibidor de la ECA y un antagonista de la angiotensina II con un medicamento inhibidor de la ciclooxigenasa puede llevar a un deterioro mayor de la función renal y a una insuficiencia renal aguda. Esto suele ser reversible. Una combinación de este tipo, por tanto, solo se debe utilizar con precaución, en especial en los pacientes de edad avanzada. Se debe explicar a los pacientes que deben beber suficiente líquido y se debe considerar la vigilancia periódica de los valores renales durante el tiempo inmediatamente posterior al inicio del tratamiento combinado.

La administración concomitante de ibuprofeno y diuréticos ahorradores de potasio o inhibidores de la ECA puede dar lugar a hipercalemia. Es necesaria una vigilancia cuidadosa de los niveles de potasio.

*Captopril*: Los estudios experimentales indican que el ibuprofeno contrarresta el efecto del captopril de aumentar la excreción de sodio.

*Aminoglucósidos*: Los AINE pueden ralentizar la eliminación de los aminoglucósidos y aumentar su toxicidad.

*Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)*: Aumento del riesgo de hemorragia gastrointestinal (ver sección 4.4).

*Ciclosporina*: El riesgo de daño renal por la ciclosporina aumenta si se administra de manera concomitante con determinados AINE. Este efecto tampoco se puede descartar para la combinación de ciclosporina e ibuprofeno.

*Colestiramina*: El tratamiento concomitante de colestiramina e ibuprofeno conlleva una absorción prolongada y disminuida (25 %) de ibuprofeno. Los medicamentos se deben administrar con un intervalo mínimo de una hora.

*Tacrolimus*: Riesgo elevado de nefrotoxicidad.

*Metotrexato*: Se debe considerar el riesgo de una posible interacción entre un AINE y el metotrexato en tratamientos con dosis bajas de metotrexato, en especial en los pacientes con insuficiencia renal. Se debe vigilar la función renal siempre que se administre un tratamiento combinado. Se debe actuar con prudencia si se administra un AINE y metotrexato en el plazo de 24 horas, porque las concentraciones plasmáticas de metotrexato pueden aumentar y llevan a un aumento de la toxicidad (ver más adelante).

*Ritonavir*: Es posible que aumente las concentraciones plasmáticas de los AINE.

*Probenecid o sulfipirazona*: Es posible que produzca un retraso en la eliminación de ibuprofeno. Se reduce la acción uricosúrica de estos fármacos.

*Antibióticos quinolónicos*: La información de estudios en animales indica que los AINE pueden aumentar el riesgo de convulsiones asociadas a los antibióticos quinolónicos. Los pacientes que toman AINE y quinolonas pueden tener un mayor riesgo de presentar convulsiones.

*Corticoesteroides*: Aumento del riesgo de ulceración y hemorragia gastrointestinales (ver sección 4.4).

*Antiagregantes plaquetarios (p. ej., clopidogrel)*: Aumentan el riesgo de hemorragia gastrointestinal (ver sección 4.4).

*Alcohol, bisfosfonatos y pentoxifilina (oxpentifilina)*: Pueden potenciar los efectos secundarios gastrointestinales y el riesgo de hemorragia y ulceración.

*Baclofeno*: Aumenta la toxicidad del baclofeno.

*Inhibidores del CYP2C9*: La administración concomitante de ibuprofeno y los inhibidores del CYP2C9 puede aumentar la exposición al ibuprofeno (sustrato del CYP2C9). En un estudio con voriconazol y fluconazol (inhibidores del CYP2C9), se ha demostrado un aumento de la exposición de S(+)-ibuprofeno entre un 80 % y un 100 %. Se debe considerar disminuir la dosis de ibuprofeno cuando se administra de



manera concomitante con inhibidores potentes del CYP2C9, en particular cuando se administran dosis altas de ibuprofeno con voriconazol o fluconazol.

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

##### Embarazo

La inhibición de la síntesis de prostaglandinas puede afectar de manera negativa a la gestación o al desarrollo embriofetal.

La información procedente de estudios epidemiológicos parece indicar un aumento del riesgo de aborto y de malformaciones cardíacas o gastrosquisis tras el uso de un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas al comienzo del embarazo. El riesgo absoluto de malformaciones cardiovasculares aumentó desde menos del 1 % hasta aproximadamente el 1,5 %. Se cree que el riesgo aumenta con la dosis y la duración del tratamiento.

En animales, se ha probado que la administración de un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas aumenta la pérdida antes y después de la implantación, así como la letalidad embriofetal. La información procedente de estudios epidemiológicos parece indicar un aumento del riesgo de aborto y de malformaciones cardíacas o gastrosquisis tras el uso de un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas al comienzo del embarazo.

A partir de la semana 20 de embarazo, el uso de ibuprofeno puede causar oligohidramnios como resultado de una disfunción renal fetal. Esto puede ocurrir poco después del inicio del tratamiento y generalmente es reversible al suspenderlo. Además, ha habido informes 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 el segundo trimestres del embarazo, no se debe administrar ibuprofeno a menos que sea estrictamente necesario. Si se administra ibuprofeno a una mujer con intención de quedarse embarazada, o durante el primer o el segundo trimestre de embarazo, la dosis y la duración del tratamiento se deben mantener lo más bajas posible. Se debe considerar el control prenatal de oligohidramnios y constricción del conducto arterioso después de la exposición a ibuprofeno durante varios días a partir de la semana gestacional 20 en adelante. Se debe interrumpir el ibuprofeno si se detecta oligohidramnios o constricción del conducto arterioso.

Durante el tercer trimestre del 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, que puede evolucionar a insuficiencia renal con oligohidramnios (ver arriba);
- la madre y al recién nacido, al final del embarazo, a:
  - una posible prolongación del tiempo de hemorragia, un efecto antiagregante que puede ocurrir incluso a dosis muy bajas.
  - una inhibición de las contracciones uterinas que produce un retraso o una prolongación del parto.

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

##### Lactancia

El ibuprofeno se excreta en la leche materna, pero el riesgo de influencia sobre el lactante parece improbable con dosis terapéuticas durante un tratamiento a corto plazo. Sin embargo, si se prescribe un tratamiento más largo, se debe considerar el cese temprano de la lactancia.

##### Fertilidad

Existen algunos datos que indican que los fármacos que inhiben la síntesis de la ciclooxigenasa o de las prostaglandinas pueden deteriorar la fertilidad femenina debido a un efecto en la ovulación. Esto es reversible tras la retirada del tratamiento (ver sección 4.4). En las mujeres que tienen dificultades para quedarse embarazadas o cuya infertilidad está siendo investigada, se debe considerar la retirada del ibuprofeno.

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

Puesto que se pueden producir efectos indeseables en el sistema nervioso central, como cansancio y mareo, debido a la administración de ibuprofeno a altas dosis, la capacidad para reaccionar y la capacidad para conducir un coche o manejar maquinaria se puede ver afectada en casos aislados. Este efecto es mayor si se combina con el alcohol.

#### 4.8. Reacciones adversas

Los acontecimientos adversos observados más frecuentes son de naturaleza gastrointestinal. Se pueden producir úlceras pépticas, perforación o hemorragia gastrointestinal, a veces mortal, en especial en los pacientes de edad avanzada (ver sección 4.4). Se han notificado náuseas, vómitos, diarrea, flatulencia, estreñimiento, dispepsia, dolor abdominal, melenas, hematemesis, estomatitis ulcerosa, exacerbación de la colitis o enfermedad de Crohn (ver sección 4.4) tras la administración. Con menos frecuencia, se ha observado gastritis.

Las reacciones adversas dependen, en su mayoría, de la dosis. En concreto, el riesgo de aparición de hemorragia gastrointestinal depende del intervalo de administración y de la duración del tratamiento.

En la siguiente tabla se resumen las reacciones adversas del ibuprofeno divididas en grupos según la terminología MedDRA junto con su frecuencia: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Muy raras	Se ha descrito exacerbación de las inflamaciones relacionadas con la infección (p. ej., desarrollo de fascitis necrotizante) coincidiendo con el uso de antiinflamatorios no esteroideos. Es posible que asociada al mecanismo de acción de los antiinflamatorios no esteroideos. Con ibuprofeno se han observado síntomas de meningitis aséptica, tales como contractura de la nuca, cefalea, náuseas, vómitos, fiebre y obnubilación de la conciencia. Existe predisposición en los pacientes con trastornos autoinmunes (LES o enfermedad mixta del tejido conectivo).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy raras	Trastornos hematopoyéticos (anemia, leucopenia, trombocitopenia, pancitopenia, agranulocitosis). Los primeros síntomas o signos con: fiebre, garganta irritada, úlceras orales superficiales, síntomas de tipo gripal, fatiga, sangrado nasal y cutáneo
	Frecuencia no conocida	Neutropenia
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Reacciones de hipersensibilidad como urticaria, prurito, púrpura y exantema como ataques de asma (a veces con hipotensión)
	Raras	Síndrome de lupus eritematoso
	Muy raras	Reacciones de hipersensibilidad graves. Los síntomas pueden incluir: edema facial, hinchazón de la lengua, hinchazón interna de la laringe con constricción de las vías respiratorias, disnea, taquicardia, caída de la presión arterial hasta el punto de shock potencialmente mortal
Trastornos psiquiátricos	Raras	Depresión, confusión, alucinaciones
	Muy raras	Reacciones psicóticas
	Frecuencia no conocida	Ansiedad
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Cefalea, somnolencia, vértigo, fatiga, agitación, mareo, insomnio, irritabilidad
	Muy raras	Meningitis séptica
	Frecuencia no conocida	Neuritis óptica, parestesia
Trastornos oculares	Poco frecuentes	Alteraciones visuales
	Raras	Ambliopía por tóxicos
Trastornos del oído y del laberinto	Muy raras	Acúfenos
	Frecuencia no conocida	Deterioro de la audición
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco frecuentes	Rinitis, broncoespasmo
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Trastornos gastrointestinales, como ardor de estómago, dispepsia, dolor abdominal y náuseas, vómitos, flatulencia, diarrea, estreñimiento
	Frecuentes	Úlceras gastrointestinales, algunas veces con hemorragia y perforación (ver sección 4.4), pérdida de sangre oculta, que puede llevar a anemia, melenas, hematemesis, estomatitis ulcerosa, colitis, exacerbación de la colitis y enfermedad de Crohn, complicaciones de divertículos del colon (perforación, fístula)
	Poco frecuentes	Gastritis
	Muy raras	Esofagitis, pancreatitis, constricciones intestinales
Trastornos hepatobiliares	Muy raras	Disfunción hepática, afectación del hígado, especialmente en usos prolongados, insuficiencia hepática, hepatitis aguda, ictericia
Trastornos de la piel y del tejido	Poco frecuentes	Fotosensibilización, erupción cutánea

subcutáneo	Muy raras	Reacciones cutáneas adversas graves (RCAG) (incluido el eritema multiforme, la dermatitis exfoliativa, reacciones bullosas como el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica), alopecia, fascitis necrotizante. En casos excepcionales, se pueden producir infecciones cutáneas graves y complicaciones de tejidos blandos durante una infección por varicela
	Frecuencia no conocida	Reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome DRESS), Pustulosis exantémica generalizada aguda (PEGA)
Trastornos renales y urinarios	Poco frecuentes	Aparición de edema, en especial en los pacientes con hipertensión arterial o fallo renal, síndrome nefrótico, nefritis intersticial que se puede asociar con fracaso renal
	Muy raras	Necrosis papilar renal en usos prolongados (ver sección 4.4)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuencia no conocida	Malestar
Trastornos cardíacos	Muy raras	Palpitaciones, fallo cardíaco, infarto de miocardio, edema pulmonar agudo, edema
	Frecuencia no conocida	Síndrome de Kounis
Trastornos vasculares	Muy raras	Hipertensión, vasculitis
Exploraciones complementarias	Raras	Aumento del nitrógeno ureico en sangre, transaminasas y fosfatasa alcalina en suero, disminución de los valores de hemoglobina y hematocrito, inhibición de la agregación plaquetaria, tiempo de hemorragia prolongado, descenso del calcio en suero, aumento del ácido úrico en suero

Los datos epidemiológicos y de los ensayos clínicos indican que el uso de ibuprofeno, en particular a dosis altas (2.400 mg al día) y en tratamiento prolongado, puede estar asociado a un ligero aumento del riesgo de episodios trombóticos arteriales (por ejemplo, infarto de miocardio o ictus) (ver sección 4.4).

Se han notificado edema, hipertensión e insuficiencia cardíaca en asociación con el tratamiento con AINE.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

#### **4.9. Sobredosis**

##### Toxicidad

Riesgo de síntomas a dosis > 80-100 mg/kg. A dosis > 200 mg/kg, existe riesgo de síntomas graves, aunque con variaciones considerables entre los individuos. Una dosis de 560 mg/kg en un niño de 15 meses causa intoxicación grave; 3,2 g en un niño de 6 años, intoxicación leve o moderada; de 2,8 a 4 g en un niño de año y medio y 6 g en un niño de 6 años, intoxicación grave incluso después de un lavado gástrico; 8 g en un adulto, intoxicación moderada y > 20 g en un adulto, intoxicación muy grave. La administración de 8 g a un adolescente de 16 años le afectó al riñón y la de 12 g en combinación con alcohol a un adolescente produjo una necrosis tubular aguda.

### Síntomas

Los síntomas predominantes son los del tracto gastrointestinal, p. ej., náuseas, dolores abdominales, vómitos (posiblemente con estrías de sangre), cefalea, acúfenos, confusión y nistagmo. A dosis altas, pérdida de conciencia, convulsiones (sobre todo en niños). Bradicardia, caída de la presión arterial. Acidosis metabólica, hipernatremia, efectos en el riñón, hematuria. Posibles efectos hepáticos. A veces, se ha notificado hipotermia y SDRA.

### Tratamiento.

Si está indicado, lavado gástrico, carbono. En el caso de problemas gastrointestinales, antiácidos. En el caso de hipotensión, fluidoterapia intravenosa y, si fuera necesario, mantenimiento inotrópico. Conseguir una diuresis suficiente. Corrección de los trastornos acidobásicos y electrolíticos. Otro tratamiento sintomático.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: medicamentos antiinflamatorios y antirreumáticos, derivados del ácido propiónico, código ATC: M01AE01

El ibuprofeno es un AINE que posee actividad antiinflamatoria, analgésica y antipirética. Los modelos animales para el dolor y la inflamación indican que el ibuprofeno inhibe de manera eficaz la síntesis de prostaglandinas. En los seres humanos, el ibuprofeno disminuye el dolor, provocado posiblemente por la inflamación o relacionado con ella, la hinchazón y la fiebre. El ibuprofeno ejerce un efecto inhibitorio sobre la síntesis de prostaglandinas al inhibir la actividad de la ciclooxigenasa. Además, el ibuprofeno tiene un efecto inhibitorio sobre el ADP (difosfato de adenosina) o la agregación plaquetaria estimulada por el colágeno.

Los datos experimentales indican que el ibuprofeno puede inhibir de manera competitiva el efecto de una dosis baja de ácido acetilsalicílico sobre la agregación plaquetaria cuando se administran de manera concomitante. En algunos estudios farmacodinámicos se prueba que cuando las dosis únicas de ibuprofeno 400 mg se administran en las 8 h anteriores o en los 30 min posteriores a una liberación inmediata de una dosis de ácido acetilsalicílico (81 mg), se produce una disminución del efecto del ácido acetilsalicílico sobre la formación de tromboxano o la agregación plaquetaria. Aunque existen dudas con respecto a la extrapolación de estos datos a la situación clínica, no se puede excluir la posibilidad de que el uso frecuente y prolongado de ibuprofeno pueda disminuir el efecto cardioprotector de una dosis baja de ácido acetilsalicílico. No se considera probable un efecto clínico de interés para un uso ocasional de ibuprofeno (ver sección 4.5).

El ibuprofeno inhibe la síntesis de prostaglandinas en el útero, de ese modo disminuye el lecho intrauterino y la presión activa, las contracciones periódicas uterinas y la cantidad de prostaglandinas liberadas a la circulación. Se supone que estas modificaciones explican la mitigación del dolor menstrual. El ibuprofeno inhibe la síntesis de prostaglandinas renales, que pueden llevar a un fallo renal, retención de líquidos y fallo cardiaco en los pacientes de riesgo (ver sección 4.3).

Las prostaglandinas se relacionan con la ovulación y el uso de medicamentos que inhiben la síntesis de prostaglandinas puede por tanto afectar la fertilidad de las mujeres (ver las secciones 4.4, 4.6 y 5.3).

## **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

### Absorción

El ibuprofeno se absorbe rápidamente del tubo digestivo, y su biodisponibilidad es entre el 80 % y el 90 %. Las concentraciones séricas máximas se producen una o dos horas después de la administración. Si se administra con alimentos, las concentraciones séricas máximas son más bajas y se alcanzan más despacio que cuando se toma con el estómago vacío. Los alimentos no afectan de manera notable a la biodisponibilidad total.

### Distribución

El ibuprofeno se une de manera extensa a las proteínas plasmáticas (99 %). El ibuprofeno tiene un volumen de distribución pequeño aproximadamente de 0,12 a 0,2 l/kg en adultos.

### Biotransformación

El ibuprofeno se metaboliza rápidamente en el hígado mediante el citocromo P450, preferentemente por el CYP2C9, en dos metabolitos inactivos principales, 2-hidroxiibuprofeno y 3-carboxiibuprofeno. Después de la toma del fármaco por vía oral, se puede cuantificar en la orina un poco menos del 90 % de la dosis oral de ibuprofeno en forma de metabolitos oxidativos y sus conjugados glucurónicos. Se excreta muy poco ibuprofeno inalterado en la orina.

### Eliminación

La excreción a través del riñón es rápida y completa. La semivida de eliminación es de aproximadamente 2 horas. La excreción de ibuprofeno es casi completa 24 horas después de la última dosis.

### Poblaciones especiales

#### *Pacientes de edad avanzada*

Si no hay insuficiencia renal, solo existen pequeñas diferencias insignificantes desde el punto de vista clínico en el perfil farmacocinético y la excreción urinaria entre los jóvenes y las personas de edad avanzada.

#### *Población pediátrica*

La exposición sistémica al ibuprofeno tras el ajuste de una dosis terapéutica en función del peso (de 5 mg/kg a 10 mg/kg de peso corporal) en niños de 1 año o más es parecida a la de los adultos.

Los niños desde 3 meses a 2,5 años presentaban un volumen de distribución (l/kg) y un aclaramiento (l/kg/h) de ibuprofeno mayores que los niños de > 2,5 a 12 años.

#### *Insuficiencia renal*

En los pacientes con insuficiencia renal leve se ha notificado un aumento de la fracción no unida de (S)-ibuprofeno, valores más altos del AUC para el (S)-ibuprofeno y un aumento de los cocientes enantioméricos del AUC (S/R) cuando se compararon con las personas sanas.

En los pacientes con insuficiencia renal terminal que reciben diálisis, la fracción libre media de ibuprofeno fue de un 3 % en comparación con un 1 % en voluntarios sanos. El deterioro grave de la función renal puede conllevar la acumulación de metabolitos del ibuprofeno. Se desconoce la trascendencia de este efecto. Los metabolitos se pueden eliminar mediante hemodiálisis (ver las secciones 4.2, 4.3 y 4.4).

#### *Insuficiencia hepática*

La enfermedad alcohólica del hígado con insuficiencia hepática leve o moderada no alteró de manera sustancial los parámetros farmacocinéticos.

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

### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

No existen datos preclínicos relevantes para la evaluación de la seguridad, excepto los que ya se han tenido en cuenta en esta ficha técnica o resumen de las características del producto.

## **6 . DATOS FARMACÉUTICOS**

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

#### Núcleo del comprimido:

Celulosa microcristalina

Croscarmelosa sódica

Hipromelosa

Ácido esteárico

Sílice coloidal anhidra

Estearato de magnesio

#### Recubrimiento del comprimido:

Hipromelosa

Macrogol

Talco

Dióxido de titanio (E171)

### **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

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

2 años

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

Conservar por debajo de 25°C.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

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

Los comprimidos se envasan en blísteres de PVC/Alu.

Tamaños de envase:

10, 12, 20, 24, 30, 36, 40, 48, 50, 100, 250 comprimidos recubiertos con película

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

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

Ninguna especial.

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

Zentiva Spain S.L.U.

Paseo Club Deportivo, 1

Edificio 4

28223 Pozuelo de Alarcón – Madrid

España

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

85936

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

Abril 2021

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

Julio 2024

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