

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

NIDOL 400 mg /30 mg comprimidos recubiertos con película.

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

NIDOL 400 mg /30 mg comprimidos recubiertos con película contiene como sustancias activas 400 mg de ibuprofeno y 30 mg de fosfato de codeína hemihidrato.

Excipientes: almidón de patata glicolato sodico 25 mg y otros.  
Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos con película blancos, oblongos, ranurados en una de las caras. La línea solamente es para permitir la rotura, y facilitar la deglución, no divide el comprimido en dos dosis iguales.

La ranura sirve sólo para poder fraccionar y facilitar la deglución pero no para dividir en dosis iguales. El comprimido se puede dividir en mitades iguales.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.2 Posología y forma de administración

Vía oral.

La dosis diaria es de 1 comprimido de NIDOL 400 mg /30 mg comprimidos recubiertos con película cada 4-6 horas, según la intensidad del dolor. No se tomarán más de 6 comprimidos al cabo de 24 horas.

Se puede minimizar la aparición de reacciones adversas si se utilizan las menores dosis eficaces durante el menor tiempo posible para controlar los síntomas (ver sección 4.4).

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.

En caso de insuficiencia renal o hepática, la posología debe ser valorada de manera individual.

#### Uso en niños:

No se recomienda la administración a niños menores de 12 años debido a la escasez de datos sobre seguridad y eficacia.

#### Uso en ancianos:

La posología debe ser establecida por el médico, ya que cabe la posibilidad de que se necesite una reducción de la dosis habitual o espaciar las tomas como mínimo cada 8 horas.

#### 4.3 Contraindicaciones

NIDOL 400 mg /30 mg comprimidos recubiertos con película no se debe administrar en pacientes que padezcan o hayan padecido:

- Hipersensibilidad al ibuprofeno, codeína o a alguno de los excipientes de este medicamento.
- Úlcera péptica/hemorragia gastrointestinal activa o recidivante (dos o más episodios diferentes de ulceración o hemorragia comprobados)
- Colitis ulcerosa

- Insuficiencia hepática y/o renal de carácter grave
- Insuficiencia cardíaca no controlada grave
- Diátesis hemorrágica u otros trastornos de la coagulación
- Tercer trimestre del embarazo (ver sección 4.6)
- Pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica y ataques agudos de asma.
- Antecedentes de hemorragia gastrointestinal o perforación relacionados con tratamientos anteriores con AINE.
- Debido a una posible reacción alérgica cruzada con el ácido acetilsalicílico u otros antiinflamatorios no esteroideos, no debe administrarse ibuprofeno en las siguientes ocasiones:
  - Pacientes con historial previo de reacción alérgica a estos fármacos
  - Pacientes que padezcan o hayan padecido:
    - asma
    - rinitis
    - urticarias
    - pólipos nasales
- angioedema

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

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 gastrointestinales” y “Riesgos cardiovasculares” a continuación).

##### 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 AINE, en pacientes con antecedentes de úlcera, especialmente si eran úlceras complicadas con hemorragia o perforación (ver sección 4.3), y en los ancianos. Estos pacientes deben comenzar el tratamiento con la dosis menor posible. Se recomienda prescribir a estos pacientes tratamiento concomitante con agentes protectores (p.e. misoprostol o inhibidores de la bomba de protones); dicho tratamiento combinado también debería considerarse en el caso de pacientes que precisen dosis bajas de ácido acetilsalicílico u otros medicamentos que puedan aumentar el riesgo gastrointestinal ( ver a continuación y sección 4.5).

Se debe recomendar una precaución especial a aquellos pacientes que reciben tratamientos concomitantes que podrían elevar el riesgo de úlcera o sangrado gastrointestinal como los anticoagulantes orales del tipo dicumarínicos, o los medicamentos antiagregantes plaquetarios del tipo ácido acetilsalicílico (ver sección 4.5). Asimismo, se debe mantener cierta precaución en la administración concomitante de corticoides orales y de antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS).

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 sangrado gastrointestinal) durante el tratamiento y en particular en los estadios iniciales.

Si se produjera una hemorragia gastrointestinal o una úlcera en pacientes en tratamiento con NIDOL 400 mg /30 mg comprimidos recubiertos con película, 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.

Datos procedentes de ensayos clínicos sugieren que el uso de ibuprofeno, a dosis altas (2.400 mg diarios) y en tratamientos prolongados, se puede asociar a un moderado aumento del riesgo de acontecimientos aterotrombóticos (por ejemplo, infarto de miocardio o ictus). Por otra parte, los estudios epidemiológicos no sugieren que las dosis bajas de ibuprofeno (p.e.  $\leq 1.200$ mg diarios) se asocien con un aumento del riesgo de infarto de miocardio.

En consecuencia, los pacientes que presenten hipertensión, insuficiencia cardiaca congestiva, enfermedad coronaria establecida, arteriopatía periférica y/o enfermedad cerebrovascular no controladas sólo deberían recibir tratamiento con ibuprofeno, si el médico juzga que la relación beneficio-riesgo para el paciente es favorable. Esta misma valoración debería realizarse antes de iniciar un tratamiento de larga duración en pacientes con factores de riesgo cardiovascular conocidos (p.e. hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, fumadores)

#### Riesgos de reacciones cutáneas graves

Se han descrito reacciones cutáneas graves, algunas mortales, incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, y necrolisis epidérmica tóxica con una frecuencia muy rara en asociación con la utilización de AINEs (ver sección 4.8). Parece que los pacientes tienen mayor riesgo de sufrir estas reacciones al comienzo del tratamiento; la aparición de dicha reacción adversa ocurre en la mayoría de los casos durante el primer mes de tratamiento. Debe suspenderse inmediatamente la administración de NIDOL 400 mg /30 mg comprimidos recubiertos con película ante los primeros síntomas de eritema cutáneo, lesiones mucosas u otros signos de hipersensibilidad.

En caso de deshidratación, debe asegurarse una ingesta suficiente de líquido. Debe tenerse especial precaución en niños con una deshidratación grave, por ejemplo, debida a diarrea, ya que la deshidratación conjuntamente con la administración de ibuprofeno puede actuar como un factor desencadenante de una insuficiencia renal.

En pacientes con la función renal, hepática y/o cardíaca reducidas, conviene controlar periódicamente los parámetros clínicos y de laboratorio, sobre todo en caso de tratamiento prolongado.

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).

En raras ocasiones se ha observado meningitis aséptica en pacientes con tratamiento con ibuprofeno. Aunque este efecto es más probable en pacientes con lupus eritematoso sistémico y otras enfermedades del colágeno, también ha sido notificado en algunos pacientes que no padecían una patología crónica, por lo que debe tenerse en cuenta en caso de administrarse el fármaco.

Aunque en muy raras ocasiones, se han observado alteraciones oftalmológicas (ver sección 4.8). En este caso se recomienda, como medida de precaución, interrumpir el tratamiento y realizar un examen oftalmológico.

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

La utilización de ibuprofeno en pacientes que consumen habitualmente alcohol (tres o más bebidas alcohólicas -cerveza, vino, licor,- al día) puede provocar hemorragia gástrica.

En caso de tratamiento previo con corticosteroides, se recomienda reajustar la dosis de éstos de forma paulatina si se instaura una terapia combinada con ibuprofeno. (ver sección 4.5).

El ibuprofeno puede causar reacciones alérgicas en pacientes con alergia al ácido acetilsalicílico y a otros analgésicos o antiinflamatorios no esteroideos (ver sección 4.5.). Debe ser utilizado con precaución en pacientes con historial de broncoespasmo consecuente a otros tratamientos.

El ibuprofeno, al igual que otros antiinflamatorios no esteroideos, puede prolongar el tiempo de hemorragia, por lo que debe ser utilizado con precaución en pacientes con alteraciones de la coagulación sanguínea o en tratamiento con anticoagulantes (ver sección 4.5).

Se debe evitar la administración concomitante de NIDOL 400 mg/30 mg comprimidos recubiertos con película con otros AINEs, incluyendo los inhibidores selectivos de la ciclo-oxigenasa-2 (Coxib), excepto bajo control médico.

Como otros AINEs, debe ser utilizado solamente tras la valoración estricta del beneficio / riesgo, en pacientes con porfiria intermitente aguda.

Los AINEs pueden producir una elevación de los parámetros de la función hepática.

Excepcionalmente, la varicela puede ser el origen de infecciones cutáneas serias y complicaciones del tejido blando. Hasta la fecha, no se puede descartar el papel que desempeñan los AINEs en el empeoramiento de estas infecciones. Por ello se aconseja evitar el ibuprofeno en casos de varicela.

Si el dolor se mantiene durante más de 10 días, la fiebre durante más de 3 días, o bien el dolor o la fiebre empeoran o aparecen otros síntomas, el médico debe evaluar la situación clínica.

NIDOL 400 mg /30 mg comprimidos recubiertos con película contiene codeína: el efecto de la depresión respiratoria de la codeína puede manifestarse en presencia de lesiones intracraneales, o bien las reacciones adversas que se pueden 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, a que algunos sujetos desarrollen dependencia y/ 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).

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

##### Relacionadas con el ibuprofeno

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.

Datos experimentales sugieren que ibuprofeno puede inhibir el efecto de dosis bajas de ácido acetil salicílico sobre la agregación plaquetaria cuando se administran de forma concomitante. Sin embargo, las

limitaciones de estos datos y las incertidumbres relacionadas con la extrapolación de los datos ex vivo con la situación clínica implica que no puede llegarse a conclusiones firmes sobre el uso habitual del ibuprofeno y se considera que es probable que no haya un efecto clínicamente relevante con el uso ocasional del ibuprofeno (ver sección 5.1).

No se recomienda su uso concomitante con:

- 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 AINE), 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.
- Hidantoínas y sulfamidas: los efectos tóxicos de estas sustancias podrían verse aumentados.
- Ticlopidina: los AINEs no deben combinarse con ticlopidina debido al riesgo de un efecto aditivo en la inhibición de la función plaquetaria.
- Anticoagulantes: los AINEs pueden aumentar los efectos de los anticoagulantes tipo dicumarínico (ver sección 4.4).
- Los antiagregantes plaquetarios aumentan el riesgo de hemorragia gastrointestinal (ver sección 4.4).
- Los corticoides pueden también aumentar el riesgo de úlcera o sangrado gastrointestinales (ver sección 4.4).
- Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) pueden también aumentar el riesgo de sangrado gastrointestinales (ver sección 4.4).
- 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.

Se recomienda tener precaución con:

- Digoxina: los AINEs pueden elevar los niveles plasmáticos de digoxina, aumentando así el riesgo de toxicidad por digoxina.
- Glucósidos cardíacos: los antiinflamatorios no esteroideos pueden exacerbar la insuficiencia cardíaca, reducir la tasa de filtración glomerular y aumentar los niveles de los glucósidos cardíacos.
- 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.
- 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.
- Fenitoína: durante el tratamiento simultáneo con ibuprofeno podrían verse aumentados los niveles plasmáticos de fenitoína.
- Probenecid y sulfinpirazona: podrían provocar un aumento de las concentraciones plasmáticas de ibuprofeno; esta interacción puede deberse a un mecanismo inhibitorio en el lugar donde se produce la secreción tubular renal y la glucuronconjugación, y podría exigir ajustar la dosis de ibuprofeno.
- Quinolonas: se han notificado casos aislados de convulsiones que podrían haber sido causadas por el uso simultáneo de quinolonas y ciertos AINEs.
- Tiazidas, sustancias relacionadas con las tiazidas, diuréticos del asa y diuréticos ahorradores de potasio: los AINEs pueden contrarrestar el efecto diurético de estos fármacos, y el empleo simultáneo de un AINEs y un diurético puede aumentar el riesgo de insuficiencia renal como consecuencia de una reducción del flujo sanguíneo renal. Como ocurre con otros AINEs, el tratamiento concomitante con diuréticos ahorradores de potasio podría ir asociado a un aumento de los niveles de potasio, por lo que es necesario vigilar los niveles plasmáticos de este ión.
- 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 fármacos antiinflamatorios del tipo AINEs 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: podría aumentar el riesgo de toxicidad sobre los hematíes a través de los efectos sobre los reticulocitos, apareciendo anemia grave una semana después del inicio de la administración del AINE. Durante el tratamiento simultáneo con AINEs deberían vigilarse los valores hemáticos, sobre todo al inicio del tratamiento.
- Alimentos: la administración de ibuprofeno junto con alimentos retrasa la velocidad de absorción (ver 5.2. Propiedades farmacocinéticas).

#### Relacionadas con la codeína:

- Alcohol: puede potenciar el efecto depresivo de la codeína.
- Depresores del SNC: si fuera necesario la administración conjunta de NIDOL 400 mg /30 mg comprimidos recubiertos con película con depresores del SNC (analgésicos narcóticos, ansiolíticos, antipsicóticos, bloqueantes neuromuscular, antidepresivos, antihistamínicos H1, neurolépticos, bloqueantes adrenérgicos) deberá reducirse la dosis, ya que puede incrementarse el efecto depresor o de la codeína.

#### 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.

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

### Primer y segundo trimestre de la gestación

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

Durante el primer y segundo trimestre de la gestación, NIDOL 400 mg/30 mg comprimidos recubiertos con película no debe administrarse a no ser que se considere estrictamente necesario. Si utiliza NIDOL 400 mg/30 mg comprimidos recubiertos con película una mujer que intenta quedarse embarazada, o durante el primer y segundo trimestre de la gestación, la dosis y la duración del tratamiento deben reducirse lo máximo posible.

### Tercer trimestre de la gestación

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

- Toxicidad cardio-pulmonar (con cierre prematuro del ductus arteriosus e hipertensión pulmonar)
- Disfunción renal, que puede progresar a fallo renal con oligo-hidroamniosis.
- Posible prolongación del tiempo de hemorragia, debido a un efecto de tipo antiagregante que puede ocurrir incluso a dosis muy bajas.
- Inhibición de las contracciones uterinas, que puede producir retraso o prolongación del parto.

Consecuentemente NIDOL 400 mg /30 mg comprimidos recubiertos con película está contraindicado durante el tercer trimestre de embarazo (ver sección 4.3.)

### Lactancia

Las concentraciones de ibuprofeno que se alcanzan en la leche materna son inapreciables y no son de esperar efectos indeseables en el lactante. El ibuprofeno aparece en muy pequeña concentración en la leche materna (1 ng/ml a los 30 minutos de la administración de 400 mg de ibuprofeno). Se utilizará según criterio médico, tras evaluar la relación riesgo-beneficio.

Respecto a la codeína, es excretada con la leche materna en muy pequeñas concentraciones, las cuales parecen ser no significativas con el uso de dosis terapéuticas. El abuso materno de codeína puede dar lugar a niveles clínicamente importantes en la leche materna. Se considera el uso de codeína a dosis terapéuticas compatible con la lactancia materna.

### Fertilidad

El uso de NIDOL 400 mg /30 mg comprimidos recubiertos con película 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.

Existen evidencias limitadas de que los fármacos que inhiben la ciclo-oxigenasa/síntesis de prostaglandinas pueden disminuir la fertilidad femenina por efectos en la ovulación. Este efecto es reversible tras la retirada del tratamiento

Existe poca evidencia publicada sobre la seguridad de la codeína durante el embarazo humano. El uso de la codeína sólo se acepta en caso de ausencia de alternativas terapéuticas más seguras. 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), si la madre recibió opiáceos durante el parto (Categoría C de la FDA).

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

Los pacientes que hayan observado somnolencia, vértigo o depresión durante el tratamiento con ibuprofeno deben evitar las actividades de riesgo que requieran atención, y conducir y/o utilizar máquinas peligrosas. Si se administra una sola dosis de ibuprofeno o durante un período corto, no es necesario adoptar precauciones especiales.

En el caso de la codeína, por los efectos adversos que pueden presentarse en algunos pacientes tratados con la codeína, es conveniente que se evite realizar tareas que requieran especial atención, como conducir automóviles u otros vehículos y/o manejar maquinaria peligrosa.

Por tanto, si los pacientes que toman NIDOL 400 mg /30 mg comprimidos recubiertos con película sienten vértigos o mareos, no deben conducir ni utilizar maquinaria. La influencia de NIDOL sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada.

## **4.8 Reacciones adversas**

En caso de observarse la aparición de reacciones adversas, debe suspenderse el tratamiento y notificarlo a los sistemas de farmacovigilancia. El ibuprofeno es un analgésico de acción periférica y la codeína es un analgésico de acción central, por lo que se considera que administrados en combinación su acción analgésica podía ser potenciada sin un incremento en los efectos adversos.

En el ensayo clínico de interacción y biodisponibilidad comparada realizado con la administración del comprimido NIDOL 400 mg/30 mg comprimidos con cubierta pelicular (400 mg de ibuprofeno y 30 mg de

codeína fosfato hemihidrato), no se detectó ninguna reacción adversa y la administración de NIDOL 400 mg/30 mg comprimidos recubiertos con película mostró un perfil de seguridad y tolerabilidad semejante a la de las preparaciones de los activos por separado.

La valoración de la frecuencia de las reacciones adversas se basa en los siguientes criterios:

- 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 ( $< 1/10.000$ )
- Desconocida (no se dispone del dato de frecuencia)

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

### **Ibuprofeno**

#### **Trastornos gastrointestinales:**

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.

La frecuencia con la que se presentan los trastornos gastrointestinales es la siguiente:

- Frecuentes: dispepsia, pirosis, diarrea, náuseas, vómitos.
- Poco frecuentes: hemorragias (melenas, hematemesis), úlcera gástrica o duodenal.
- Raros: perforaciones gastrointestinales, flatulencia, estreñimiento, esofagitis, estenosis esofágica, exacerbación de enfermedad diverticular, colitis hemorrágica inespecífica, colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn.

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

- Raros: leucopenia.
- Muy raros: trombocitopenia, anemia aplásica y anemia hemolítica.

#### **Trastornos psiquiátricos:**

- Poco frecuentes: somnolencia, insomnio, ligera inquietud.
- Raros: reacciones de tipo psicótico y depresión.

#### **Trastornos del sistema nervioso:**

- Frecuentes: cefalea, fatiga o somnolencia, mareo, vértigo.
- Poco frecuentes: insomnio, ansiedad, intranquilidad.
- Raras: reacciones psicóticas, nerviosismo, irritabilidad, depresión, confusión o desorientación, ambliopía tóxica reversible, trastornos auditivos.
- Muy raros: meningitis aséptica (ver 4.4): en la mayor parte de los casos en los que se ha comunicado meningitis aséptica con ibuprofeno, el paciente sufría alguna forma de enfermedad autoinmune (como lupus eritematoso sistémico u otras enfermedades del colágeno), lo que suponía un factor de riesgo.

#### **Trastornos oculares:**

- Poco frecuentes: alteraciones visuales: visión borrosa, disminución de la agudeza visual, o cambios en la percepción del color que remiten de forma espontánea.
- Raros: ambliopía tóxica.

#### **Trastornos del oído y del laberinto:**

- Frecuentes: acúfenos.



- Poco frecuentes: alteraciones auditivas.

#### Trastornos cardiovasculares:

- Se han notificado edema (raro), hipertensión arterial e insuficiencia cardiaca en asociación con el tratamiento con AINE.
- Datos procedentes de ensayos clínicos sugieren que el uso de ibuprofeno, a dosis altas (2.400 mg diarios) y en tratamientos prolongados, se puede asociar a un moderado aumento del riesgo de acontecimientos aterotrombóticos (por ejemplo, infarto de miocardio o ictus). Por otra parte, los estudios epidemiológicos no sugieren que las dosis bajas de ibuprofeno (p.e.  $\leq 1.200$ mg diarios) se asocien con un aumento del riesgo de infarto de miocardio (ver sección 4.4).

#### Trastornos hepatobiliares:

- Raros: hepatotoxicidad; ictericia, alteración de la función hepática, lesión hepática.

#### Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

- Raros: rigidez de cuello.

#### Trastornos renales y urinarios:

- Raros: toxicidad renal; al igual que con otros AINE, tras el tratamiento prolongado con ibuprofeno se ha observado en algunos casos, nefritis aguda intersticial con hematuria, proteinuria y ocasionalmente síndrome nefrótico.

#### Trastornos generales o de administración:

- Frecuentes: exantemas y picores, cansancio, erupción cutánea.
- Poco frecuentes: asma, rinitis, urticaria y reacciones alérgicas: urticaria, prurito, púrpura, (incluida la púrpura alérgica).
- Raras: broncoespasmo en pacientes predispuestos, disnea, angioedema, reacción anafiláctica: las reacciones anafilácticas o anafilactoides ocurren normalmente en pacientes con historia de hipersensibilidad al ácido acetilsalicílico y a otros antiinflamatorios no esteroideos. Esto también podría suceder en pacientes que no han mostrado previamente hipersensibilidad a estos fármacos. En caso de reacción de hipersensibilidad generalizada grave puede aparecer hinchazón de cara, lengua y laringe, broncoespasmo, asma, taquicardia, hipotensión y shock.
- Muy raras: eritema multiforme, lupus eritematoso sistémico, alopecia, reacciones de fotosensibilidad, reacciones cutáneas graves como el síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica aguda (síndrome de Lyell) y vasculitis alérgica.

### Codeína

Con dosis usuales de codeína, raramente aparecen reacciones adversas. Se han dado casos de náuseas, vómitos, estreñimiento a dosis repetidas, mareos, sedación, palpitaciones, prurito, excesiva sudoración y agitación.

### 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**

La mayoría de casos de sobredosis de ibuprofeno han sido asintomáticos. Existe un riesgo de sintomatología con dosis  $> 80$ - $100$  mg/kg de ibuprofeno. Los síntomas de sobredosificación con ibuprofeno incluyen: vértigo, espasmos, hipotensión o cuadros de depresión del sistema nervioso (reducción de la consciencia).

La ingestión accidental de dosis muy elevadas de codeína puede producir excitación inicial, ansiedad, insomnio y posteriormente en ciertos casos somnolencia, cefalea, alteraciones de la tensión arterial, arritmias, sequedad de boca, reacciones de hipersensibilidad, taquicardia, convulsiones, trastornos gastrointestinales, náuseas, vómitos y depresión respiratoria.

En estos casos se realizará un tratamiento sintomático y, si se cree necesario, lavado gástrico. Se considera también beneficioso el aporte por vía oral de sustancias como carbón activado para reducir la absorción de los fármacos. En caso de depresión respiratoria se administrará naloxona.

Si ha transcurrido menos de una hora, se recomienda practicar un lavado gástrico. 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**

NIDOL 400 mg / 30 mg comprimidos recubiertos con película pertenece al grupo farmacoterapéutico: NO2BG, otros analgésicos y antipiréticos.

La asociación de dos fármacos (ibuprofeno y fosfato de codeína) en NIDOL 400 mg/30 mg comprimidos recubiertos con película 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.

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

La codeína es un analgésico narcótico que actúa sobre los receptores opioides en el SNC, particularmente sobre los receptores  $\mu$  que median la analgesia.

La combinación de ibuprofeno y codeína en NIDOL 400 mg /30 mg comprimidos recubiertos con película proporciona un alivio del dolor óptimo, con un efecto sinérgico entre los dos activos, clínicamente demostrado.

Datos experimentales sugieren que ibuprofeno puede inhibir el efecto de dosis bajas de ácido acetil salicílico sobre la agregación plaquetaria cuando se administran de forma concomitante. En un estudio, cuando se administró una dosis única de ibuprofeno de 400 mg en las 8 horas anteriores o en los 30 minutos posteriores a la dosificación de 81 mg de ácido acetil salicílico de liberación inmediata, se observó un descenso del efecto del ácido acetilsalicílico sobre la formación de tromboxano o la agregación plaquetaria.

Sin embargo, las limitaciones de estos datos y las incertidumbres relacionadas con la extrapolación de los datos ex vivo con la situación clínica, implican que no puede llegarse a conclusiones firmes sobre el uso habitual de ibuprofeno y se considera que es probable que no haya un efecto clínicamente relevante con el uso ocasional del ibuprofeno.

### **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

En el ensayo clínico de interacción y biodisponibilidad comparada realizado con la administración del comprimido NIDOL 400 mg / 30 mg comprimidos recubiertos con película (400 mg de ibuprofeno y 30 mg de codeína fosfato hemihidrato), se demuestra que la combinación farmacéutica de ibuprofeno y codeína con respecto a los 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 droga por separado.

La biodisponibilidad del ibuprofeno es del 80%. Se absorbe por vía oral de forma completa, con un T<sub>máx</sub> de 1 a 2 horas. La vida media plasmática es de unas 2 horas. El grado de unión a proteínas plasmáticas es del 90-99%. Su semivida plasmática es de unas dos horas. Difunde bien y pasa a líquido sinovial, atraviesa la barrera placentaria y alcanza concentraciones muy bajas en leche materna. Es ampliamente metabolizado en el hígado, siendo eliminado mayoritariamente por la orina, un 90% en forma de metabolitos inactivos conjugados con ácido glucurónico y un 10% de forma inalterada. La excreción del fármaco es prácticamente completa a las 24 horas desde la última dosis administrada.

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 cuales contribuyen en su acción analgésica. La droga se elimina principalmente por la orina, como sustancia inactiva, y como conjugados glucurónidos. La mayor parte de una dosis de codeína es excretada en un tiempo de 24 horas, del 5 al 15% como codeína inalterada, y el resto como producto de conjugación glucurónico de codeína y sus metabolitos. Cantidades mínimas de codeína y sus metabolitos son encontrados en las heces. La vida media de la codeína en plasma es de 2,5 a 3 horas.

La combinación de estos dos fármacos es por lo tanto apropiada desde el punto de vista farmacocinético.

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

Los estudios realizados en animales con ibuprofeno no han demostrado acción teratogénica, pero debido a que estos estudios no siempre son predictivos de la respuesta en humanos, se recomienda no administrar ibuprofeno durante el embarazo. A pesar de que no se han detectado efectos teratógenos en los estudios de toxicidad realizados en animales tras la administración de ibuprofeno, debe evitarse su uso durante el embarazo.

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**

NIDOL 400 mg /30 mg comprimidos recubiertos con película contiene los siguientes excipientes:

- Núcleo: almidón de patata glicolato sódico, celulosa microcristalina silicificada, L-Leucina, talco.
- Recubrimiento: Eudragit L30 D55, talco, dióxido de titanio, Macrogol 6000, simeticona emulsión, carboximetilcelulosa sódica.

### **6.2 Incompatibilidades**

No aplicable.

### **6.3 Periodo de validez**

3 años.

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

No requiere condiciones especiales de conservación

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

NIDOL 400 mg/30 mg comprimidos recubiertos con película se acondiciona en blister de Al/PVDC-PVDC, y se estucha en cajas de cartón. Cada estuche contiene 30 comprimidos con cubierta pelicular.

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

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativas local.

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

Cantabria Pharma S.L.  
C/ Ribera del Loira, 46, 4º planta  
28042 Madrid  
España

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

**70.442**

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

**03/02/2009**

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

**NOVIEMBRE 2013**