

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Neobrufen Fast (arginina) 600 mg granulado para solución oral EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada sobre contiene 600 mg de ibuprofeno.

#### Excipientes con efecto conocido

Cada sobre contiene:

Sacarosa, 840 mg.

Aspartamo, 30 mg.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Granulado para solución oral.

Granulado de color blanco con olor característico a menta.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

En adultos y adolescentes a partir de 14 años:

- Tratamiento sintomático de la fiebre.
- Tratamiento del dolor de intensidad moderada incluida la migraña.
- Tratamiento sintomático de: artritis (incluyendo la artritis reumatoide juvenil), artrosis, espondilitis anquilosante y de la inflamación no reumática.
- Alivio de la sintomatología en la dismenorrea primaria.

#### 4.2. Posología y forma de administración

Se debe utilizar la dosis eficaz más baja durante el menor tiempo necesario para aliviar los síntomas (ver sección 4.4).

#### Posología

##### *Adultos*

La posología debe ajustarse en función de la gravedad del trastorno y de las molestias del paciente.

En general, la dosis diaria recomendada es de 1200 mg de ibuprofeno, repartidos en varias tomas.

En caso de dosificación crónica, ésta debe ajustarse a la dosis mínima de mantenimiento que proporcione el control adecuado de los síntomas.

*En la artritis reumatoide*, pueden requerirse dosis superiores pero, en cualquier caso, se recomienda no sobrepasar la dosis diaria de 2400 mg de ibuprofeno.

*En procesos inflamatorios* la dosis diaria recomendada es de 1200-1800 mg de ibuprofeno, administrados en varias dosis. La dosis de mantenimiento suele ser de 800-1200 mg. La dosis máxima diaria no debe exceder de 2400 mg.

*En procesos dolorosos de intensidad leve a moderada, y cuadros febriles*, la dosis diaria recomendada es de 800-1600 mg, administrados en varias dosis, dependiendo de la intensidad del cuadro y de la respuesta al tratamiento.

*En la dismenorrea primaria*, se recomienda una dosis de 400 mg de ibuprofeno hasta el alivio del dolor, y una dosis máxima diaria de 1200 mg.

### *Población pediátrica*

No se recomienda el uso de este medicamento en niños ni en adolescentes menores de 14 años, ya que las dosis de ibuprofeno que contienen no son adecuadas para la posología recomendada en estos pacientes. En artritis reumatoide juvenil, se pueden dar hasta 40 mg/kg de peso corporal por día en dosis divididas.

### *Pacientes de edad avanzada*

La farmacocinética del ibuprofeno no se altera en los pacientes ancianos, por lo que no se considera necesario modificar la dosis ni la frecuencia de administración. Sin embargo, al igual que con otros AINEs, deben adoptarse precauciones en el tratamiento de estos pacientes, que por lo general son más propensos a los efectos adversos, y que tienen más probabilidad de presentar más alteraciones de la función renal, cardiovascular o hepática y de recibir medicación concomitante. En concreto, se recomienda emplear la dosis eficaz más baja en estos pacientes. Sólo tras comprobar que existe una buena tolerancia, podrá aumentarse la dosis hasta alcanzar la establecida en la población general.

### Poblaciones especiales

#### *Insuficiencia renal*

Conviene adoptar precauciones cuando se utilizan AINEs en pacientes con insuficiencia renal. En pacientes con disfunción renal leve o moderada debe reducirse la dosis inicial. No se debe utilizar ibuprofeno en pacientes con insuficiencia renal grave (ver sección 4.3.).

#### *Insuficiencia hepática*

Aunque no se han observado diferencias en el perfil farmacocinético de ibuprofeno en pacientes con insuficiencia hepática, se aconseja adoptar precauciones con el uso de AINEs en este tipo de pacientes. Los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada deben iniciar el tratamiento con dosis reducidas y ser cuidadosamente vigilados. No se debe utilizar ibuprofeno en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.3.).

### Forma de administración

Vía oral.

Para conseguir un inicio de acción más rápido, la dosis puede tomarse con el estómago vacío. Se recomienda que los pacientes con estómago sensible tomen ibuprofeno con alimentos.

Asegurarse de que el granulado se disuelve por completo en cantidad suficiente de agua.

### **4.3. Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Pacientes que hayan experimentado crisis de asma, rinitis aguda, urticaria, edema angioneurótico u otras reacciones de tipo alérgico tras haber utilizado sustancias de acción similar (p. ej. ácido acetilsalicílico/aspirina u otros AINEs).
- Antecedentes de hemorragia gastrointestinal o perforación relacionados con tratamientos anteriores con AINEs.
- Úlcera péptica/hemorragia gastrointestinal activa o recidivante (dos o más episodios diferentes de ulceración o hemorragia comprobados).
- Disfunción renal grave.
- Disfunción hepática grave.
- Enfermedades que conlleven sangrado activo o que aumenten la tendencia al sangrado.
- Insuficiencia cardíaca grave (clase IV de la NYHA).
- El tercer trimestre de la gestación (ver sección 4.6).
- En pacientes con diátesis hemorrágica u otros trastornos de la coagulación.
- En pacientes con deshidratación grave causada por vómitos, diarrea o ingesta insuficiente de líquidos.

#### **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 cardiovasculares a continuación).

Durante el tratamiento a largo plazo con analgésicos, pueden producirse dolores de cabeza que no deben tratarse con dosis más elevadas del medicamento.

Si se consume alcohol concomitantemente, las reacciones adversas relacionadas con el principio activo, en especial aquellas que tienen que ver con el sistema gastrointestinal o el sistema nervioso central, se pueden ver incrementadas con el uso de AINEs.

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

Neobrufen Fast (arginina) 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 ibuprofeno 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.

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

Los pacientes de edad avanzada sufren una mayor incidencia de reacciones adversas a los AINEs, y concretamente hemorragias y perforación gastrointestinales, que pueden ser mortales (ver sección 4.2).

##### **Riesgos gastrointestinales**

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

Hemorragias gastrointestinales, úlceras y perforaciones: Durante el tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) entre los que se encuentra ibuprofeno, se han notificado hemorragias gastrointestinales, úlceras y perforaciones (que pueden ser mortales) en cualquier momento del mismo, con o sin síntomas previos de alerta y con o sin antecedentes previos de acontecimientos gastrointestinales graves previos.

El riesgo de hemorragia gastrointestinal, úlcera o perforación es mayor cuando se utilizan dosis crecientes de AINEs, en pacientes con antecedentes de úlcera, especialmente si eran úlceras complicadas con hemorragia o perforación (ver sección 4.3), y en pacientes de edad avanzada. Estos pacientes deben comenzar el tratamiento con la dosis menor posible. Se recomienda prescribir a estos pacientes tratamiento concomitante con agentes protectores (por ejemplo, misoprostol o inhibidores de la bomba de protones); dicho tratamiento combinado también debería considerarse en el caso de pacientes que precisen dosis baja de ácido acetilsalicílico u otros medicamentos que puedan aumentar el riesgo gastrointestinal (ver a continuación y sección 4.5).

Se debe advertir a los pacientes con antecedentes de toxicidad gastrointestinal, y en especial a los ancianos, que comuniquen inmediatamente al médico cualquier síntoma abdominal infrecuente (especialmente los del sangrado gastrointestinal) durante el tratamiento y en particular en los estadios iniciales.

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

Si se produjera una hemorragia gastrointestinal o una úlcera en pacientes en tratamiento con ibuprofeno, 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 respiratorios**

Ibuprofeno se debe utilizar con precaución cuando se administra a pacientes que padecen o tienen antecedentes de asma bronquial, rinitis crónica o enfermedades alérgicas, ya que se ha notificado que ibuprofeno causa broncoespasmo, urticaria o angioedema en dichos pacientes. Usar la dosis eficaz más baja y durante el mínimo periodo de tiempo.

### **Insuficiencia cardíaca, renal y hepática**

Se requiere precaución en pacientes con insuficiencia renal, hepática o cardíaca debido a que el uso de AINEs puede deteriorar la función renal. La toma concomitante habitual de analgésicos similares aumenta el riesgo. Usar la dosis efectiva más baja durante el menos tiempo posible en pacientes con insuficiencia renal, hepática o cardíaca.

Se debe tener precaución a la hora de iniciar tratamiento con ibuprofeno en pacientes con deshidratación considerable. Existe riesgo de insuficiencia renal en niños, adolescentes y pacientes de edad avanzada deshidratados. Debe asegurarse una ingesta suficiente de líquido.

Como ocurre con otros AINEs, la administración de ibuprofeno a largo plazo a dado lugar a necrosis papilar renal y otros cambios patológicos renales. Se ha visto toxicidad renal en pacientes cuyas prostaglandinas renales tienen un rol compensatorio en el mantenimiento de la perfusión renal. Es estos pacientes la administración de AINEs puede originar una reducción dosis-dependiente de la formación de prostaglandinas, y esta a su vez una reducción en el flujo sanguíneo renal, pudiendo provocar un fallo renal. Los pacientes con gran riesgo de esta reacción son aquellos con insuficiencia de la función renal, fallo cardíaco, disfunción hepática, aquellos tomando diuréticos, IECA y pacientes de edad avanzada. Al interrumpir la terapia con AINEs normalmente se consigue el restablecimiento al estado de pre-tratamiento.

Como ocurre con otros AINEs, el ibuprofeno puede producir aumentos transitorios leves de algunos parámetros de función hepática, así como aumentos significativos de las transaminasas.

En caso de producirse un aumento importante de estos parámetros, deberá suspenderse el tratamiento (ver secciones 4.2. y 4.3.).

En los pacientes sometidos a tratamientos de larga duración con ibuprofeno se deben controlar como medida de precaución la función renal, función hepática, función hematológica y recuentos hemáticos.

### **Riesgos cardiovasculares y cerebrovasculares**

Se debe tener una precaución especial en pacientes con antecedentes de hipertensión y/o insuficiencia cardíaca, ya que se ha notificado retención de líquidos y edema en asociación con el tratamiento con AINEs.

Estudios clínicos sugieren que el uso de ibuprofeno, especialmente en dosis altas (2.400 mg/día) puede estar asociado a un pequeño aumento del riesgo de acontecimientos trombóticos arteriales (por ejemplo, infarto de miocardio o ictus). En general, los estudios epidemiológicos no sugieren que el ibuprofeno a dosis bajas (por ejemplo,  $\leq 1.200$  mg/día) esté asociado a un aumento del riesgo de acontecimientos trombóticos arteriales.

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

También se debe aplicar una cuidadosa valoración antes de iniciar el tratamiento a largo plazo de pacientes con factores de riesgo de acontecimientos cardiovasculares (por ejemplo, hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, tabaquismo), en especial si se necesitan dosis elevadas de ibuprofeno (2400 mg/día).

### **Riesgos de reacciones cutáneas graves**

Se han descrito reacciones cutáneas graves, algunas mortales, incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, y necrolisis epidérmica tóxica con una frecuencia muy rara en asociación con la utilización de AINEs (ver sección 4.8). Parece que los pacientes tienen mayor riesgo de sufrir estas reacciones al comienzo del tratamiento: la aparición de dicha reacción adversa ocurre en la mayoría de los casos durante el primer mes de tratamiento. Se ha notificado pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) asociada a productos que contienen ibuprofeno. Debe suspenderse inmediatamente la administración de ibuprofeno, ante los primeros síntomas de eritema cutáneo, lesiones mucosas u otros signos de hipersensibilidad.

Excepcionalmente, la varicela puede ser el origen de infecciones cutáneas graves y complicaciones en tejido blando. Hasta la fecha, no puede descartarse el papel de los AINEs en el empeoramiento de estas infecciones. Por lo tanto, debe evitarse la administración de ibuprofeno en caso de varicela.

### **Riesgos hematológicos**

Al igual que sucede con otros AINEs, ibuprofeno puede inhibir de forma reversible la agregación y la función plaquetaria, y prolongar el tiempo de hemorragia.

### **Meningitis aséptica**

Se han comunicado algunos casos de meningitis aséptica con el uso de 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.

Otros:

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

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

Existe cierta evidencia de que los fármacos que inhiben la síntesis de prostaglandina mediada por ciclooxigenasa pueden originar una alteración de la fertilidad femenina a través de un efecto sobre la ovulación. Dicho efecto es reversible tras interrupción del tratamiento (Ver sección 4.6).

Los pacientes que experimenten alteraciones visuales durante la terapia con ibuprofeno deberán interrumpir el tratamiento y someterse a un examen oftalmológico.

Ibuprofeno debe ser solamente utilizado tras la valoración estricta del beneficio/riesgo en pacientes con porfiria intermitente aguda.

### **Población pediátrica**

Existe un riesgo de insuficiencia renal en niños y adolescentes deshidratados.

### **Interferencias con pruebas analíticas**

- Tiempo de hemorragia (puede prolongarse durante 1 día después de suspender el tratamiento).
- Concentración de glucosa en sangre (puede disminuir).
- Aclaramiento de creatinina (puede disminuir).
- Hematocrito o hemoglobina (puede disminuir).
- Concentraciones sanguíneas de nitrógeno ureico y concentraciones séricas de creatinina y potasio (puede aumentar).

- Con pruebas de función hepática: incremento de valores de transaminasas.

### Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene 30 mg de aspartamo en cada sobre. El aspartamo contiene una fuente de fenilalanina que puede ser perjudicial en caso de padecer fenilcetonuria (FCN).

No hay datos clínicos o preclínicos disponibles que permitan evaluar el uso de aspartamo en lactantes por debajo de 12 semanas de edad.

Este medicamento contiene sacarosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF), problemas de absorción de glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento. Puede producir caries.

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

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

En general, los AINEs deben emplearse con precaución cuando se utilizan con otros fármacos que pueden aumentar el riesgo de ulceración gastrointestinal, hemorragia gastrointestinal o disfunción renal.

Se han notificado interacciones con los siguientes medicamentos:

- Anticoagulantes: Los AINEs pueden aumentar los efectos de los anticoagulantes tipo dicumarínico, como warfarina (ver sección 4.4).
- Antiagregantes plaquetarios e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) (por ejemplo, clopidrogel y ticlodipina) 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 los efectos adversos.  
Datos experimentales sugieren que ibuprofeno puede inhibir de forma competitiva el efecto de dosis bajas de ácido acetilsalicílico sobre la agregación plaquetaria cuando se administran de forma concomitante. Aunque hay ciertas dudas respecto a la extrapolación de estos datos a la situación clínica, la posibilidad de que el uso habitual a largo plazo de ibuprofeno pueda reducir el efecto cardioprotector de dosis bajas de ácido acetilsalicílico no puede excluirse. Se considera que es probable que no haya un efecto clínicamente relevante con el uso ocasional de ibuprofeno (ver sección 5.1).
- Corticoides pueden también aumentar el riesgo de úlcera o sangrado gastrointestinales (ver sección 4.4).
- Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS): Pueden también aumentar el riesgo de sangrado gastrointestinal (ver sección 4.4).
- Otros AINEs: Debe evitarse el uso simultáneo con otros AINEs, pues la administración de diferentes AINEs puede aumentar el riesgo de úlcera gastrointestinal y hemorragias.
- Metotrexato administrado a dosis de 15 mg/semana o superiores: Si se administran AINEs y metotrexato dentro de un intervalo de 24 horas, puede producirse un aumento del nivel plasmático de metotrexato (al parecer, su aclaramiento renal puede verse reducido por efecto de los AINEs), con el consiguiente aumento del riesgo de toxicidad por metotrexato. Por ello, deberá evitarse el empleo de ibuprofeno en pacientes que reciban tratamiento con metotrexato a dosis elevadas.
- Metotrexato administrado a dosis bajas, inferiores a 15 mg/semana: Ibuprofeno aumenta los niveles de metotrexato. Cuando se emplee en combinación con metotrexato a dosis bajas, se vigilarán estrechamente los valores hemáticos del paciente, sobre todo durante las primeras semanas de administración simultánea. Será asimismo necesario aumentar la vigilancia en caso de deterioro de la función renal, por mínimo que sea, y en pacientes de edad avanzada, así como vigilar la función renal para prevenir una posible disminución del aclaramiento de metotrexato.
- Hidantoínas y sulfamidas: Los efectos tóxicos de estas sustancias podrían verse aumentados.
- Litio: Los AINEs pueden incrementar los niveles plasmáticos de litio, posiblemente por reducción de su aclaramiento renal. Deberá evitarse su administración conjunta, a menos que se monitoricen los niveles de litio. Debe considerarse la posibilidad de reducir la dosis de litio.
- Mifepristona: En teoría, los AINEs podrían provocar un descenso de la eficacia de este medicamento

debido a las propiedades antiprostaglandina de los AINEs, ácido acetilsalicílico incluido. La limitada evidencia sugiere que la coadministración de AINEs en el día de la administración de la prostaglandina no influye negativamente en el efecto de mifepristona, o la prostaglandina sobre la maduración cervical o contracción uterina, y no reduce la eficacia clínica de llevar a término el embarazo.

- Glucósidos cardiotónicos (digoxina): Los AINEs pueden exacerbar la insuficiencia cardíaca, reducir la tasa de filtración glomerular y aumentar los niveles de los glucósidos cardiotónicos.
- 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: Los fármacos que contienen probenecid o sulfinpirazona pueden retrasar la excreción de ibuprofeno.
- Antibióticos quinolonas: Los datos en animales indican que los AINEs pueden aumentar el riesgo de convulsiones asociadas con antibióticos quinolonas. Los pacientes que toman AINEs y quinolonas pueden tener un mayor riesgo de desarrollar convulsiones.
- Tiazidas, sustancias relacionadas con las tiazidas, diuréticos del asa y diuréticos ahorradores de potasio: Los AINEs pueden contrarrestar el efecto diurético de estos fármacos, y el empleo simultáneo de un AINE y un diurético puede aumentar el riesgo de 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 aplicarse al riesgo de insuficiencia renal aguda.
- Trombolíticos: Podrían aumentar el riesgo de hemorragia.
- Zidovudina: Hay indicios del riesgo de toxicidad hematológica cuando los AINEs se administran con zidovudina. Existe un mayor riesgo de hemartrosis y hematomas en hemofílicos VIH (+) que reciben tratamiento concomitante con zidovudina e ibuprofeno.
- Colestiramina: la administración concomitante de ibuprofeno y colestiramina puede reducir la absorción de ibuprofeno en el tracto gastrointestinal. Sin embargo, la significancia clínica es desconocida.
- Aminoglucósidos: Los AINEs pueden disminuir la excreción de los aminoglucósidos.
- Inhibidores del CYP2C9: La administración de ibuprofeno con inhibidores del CYP2C9 puede incrementar 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 una reducción de la dosis de ibuprofeno cuando se administre un potente inhibidor del CYP2C9 de forma concomitante, especialmente cuando se administren dosis altas de ibuprofeno tanto con voriconazol como con fluconazol.
- Extractos de hierbas: Ginkgo biloba puede potenciar el riesgo de hemorragia con los AINEs.
- Alimentos: La administración de ibuprofeno junto con alimentos retrasa la velocidad de absorción (ver sección 5.2).

Alcohol: Se debe evitar el uso de ibuprofeno en pacientes con un consumo crónico de alcohol (14-20 bebidas a la semana o más) debido al aumento del riesgo de efectos adversos gastrointestinales, incluyendo hemorragias.

#### 4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

##### Embarazo

###### 1) 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. En animales, la administración de un inhibidor de síntesis de prostaglandinas ha mostrado un aumento de las pérdidas pre y pos-implantación y en la mortalidad embrionofetal. Adicionalmente, en animales a los que se les dio inhibidores de la síntesis de prostaglandinas durante el periodo de organogénesis, se ha notificado casos de malformaciones, incluyendo malformaciones cardiovasculares.

A partir de la semana 20 de embarazo en adelante, ibuprofeno puede causar oligo-hidramnios como resultado de disfunción renal del feto. Esto puede ocurrir poco después del inicio del tratamiento y, en general, es reversible con la discontinuación. Además, se han notificado casos de constricción del ductus arteriosus tras tratamiento en el segundo trimestre, la mayoría de los cuales fueron revertidos tras cese del tratamiento. Por lo tanto, durante el primer y segundo trimestres de la gestación, Ibuprofeno, no debe administrarse a no ser que se considere estrictamente necesario. Si utiliza Ibuprofeno, una mujer que intenta quedarse embarazada, o durante el primer y segundo trimestres de la gestación, la dosis y la duración del tratamiento deben reducirse lo máximo posible. Debe considerarse monitorización prenatal del oligo-hidramnios y de la constricción del ductus arteriosus tras la exposición a ibuprofeno durante varios días a partir de la semana gestacional 20 en adelante. Ibuprofeno debe ser discontinuado si se encuentra oligo-hidramnios o constricción del ductus arteriosus.

## 2) 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 (constricción/cierre prematuro del ductus arteriosus e hipertensión pulmonar)
- Disfunción renal (ver arriba), que puede progresar a fallo renal con oligo-hidroamniosis.

Al final del embarazo, los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas pueden exponer a la madre y al recién nacido a:

- 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, Ibuprofeno, está contraindicado durante el tercer trimestre de embarazo (ver sección 4.3.).

## **Lactancia**

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

## **Fertilidad:**

El uso de ibuprofeno, 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 debe considerar la suspensión de este medicamento.

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

El tiempo de reacción de los pacientes puede verse afectado tras tratamiento con ibuprofeno. Lo que se debería tener en cuenta si se requiriera un aumento de la vigilancia, por ejemplo, a la hora de conducir o manejar maquinaria, más aun si se consume alcohol.

#### 4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas son similares a las notificadas para otros AINEs.

##### 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, estreñimiento, 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.

Ibuprofeno en suspensión o en gránulos puede dar lugar a una sensación transitoria de quemazón en la boca o garganta.

##### Trastornos del sistema inmune

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad tras tratamiento con ibuprofeno, y pueden consistir en (a) anafilaxis y reacciones alérgicas no específicas, (b) reacción del tracto respiratorio que incluye asma, asma agudizado, broncoespasmo o disnea; o (c) trastornos varios de la piel, incluyendo exantema de varios tipos, prurito, urticaria, purpura, angioedema y, muy rara vez, eritema multiforme, dermatosis bullosa (incluyendo síndrome Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica).

##### Infecciones e infestaciones

Se ha descrito exacerbación de las inflamaciones relacionadas con infecciones de la piel (por ejemplo, desarrollo de fascitis necrosa) coincidiendo con el uso de AINEs. Si aparecen signos de infección o empeoran durante el uso de ibuprofeno, debe recomendarse al paciente acudir al médico inmediatamente.

##### Trastornos del tejido cutáneo y subcutáneo

Complicaciones del tejido blando e infecciones de la piel graves podrían aparecer de forma excepcional (ver también “Infecciones e infestaciones” y sección 4.4).

##### Trastornos vasculares y cardíacos

Ensayos clínicos sugieren que el uso de ibuprofeno a altas dosis (2400mg/día) puede estar asociado con pequeños aumentos del riesgo de eventos trombóticos arteriales (por ejemplo, derrame o infarto de miocardio) (ver sección 4.4)

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

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

Las reacciones adversas se presentan por clase de órgano o sistema y frecuencia según la siguiente clasificación: 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).

| Clasificación | Frecuencia |
|---------------|------------|
|---------------|------------|

| <b>de órganos del sistema MedDRA</b>                | <b>Frecuentes</b><br>(≥1/100 a <1/10)   | <b>Poco frecuentes</b><br>(≥1/1.000 a <1/100)                                | <b>Raras</b><br>(≥1/10.000 a <1/1.000)   | <b>Muy raras</b><br>(<1/10.000) | <b>Frecuencia no conocida</b> (no puede estimarse a partir de los datos disponibles) |
|---|---|--|--|---------------------------------|--|
| Infecciones e infestaciones                         |   | Rinitis  | Meningitis aséptica (ver sección 4.4)  |                                 |  |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático     |   |  | Leucopenia,<br>Trombocitopenia,<br>Neutropenia,<br>Agranulocitosis,<br>Anemia y<br>Anemia hemolítica |                                 |  |
| Trastornos del sistema inmune                       |   | Hipersensibilidad  | Reacción anafiláctica  | Lupus eritematoso sistémico     |  |
| Trastornos psiquiátricos                            |   | Insomnio,<br>Ansiedad,   | Depresión,<br>Confusión<br>Nerviosismo,<br>Irritabilidad   |                                 |  |
| Trastornos del sistema nervioso                     | Cefalea, Mareo  | Somnolencia,<br>Parestesia   | Neuritis óptica  |                                 |  |
| Trastornos oculares                                 |   | Alteraciones visuales  | Neuropatía óptica tóxica   |                                 |  |
| Trastornos del oído y del laberinto                 |   | Trastornos auditivos,<br>Acúfenos,<br>Vértigo                                |  |                                 |  |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos |   | Asma,<br>Broncoespasmo,<br>Disnea  |  |                                 |  |
| Trastornos gastrointestinales                       | Dispepsia,<br>Diarrea,<br>Náuseas,<br>Vómitos,<br>Dolor abdominal,<br>Flatulencia,<br>Estreñimiento<br>Melena,<br>Hematemesis,<br>Hemorragia gastrointestinal | Gastritis, Úlcera duodenal, Úlcera gástrica,<br>Perforación gastrointestinal |  | Pancreatitis                    | Exacerbación de la colitis y<br>Enfermedad de Chron                                  |
| Trastornos hepatobiliares                           |   | Hepatitis,<br>Ictericia, Función hepática anormal                            | Lesión hepática  | Fallo hepático                  |  |

| Clasificación de órganos del sistema MedDRA                       | Frecuencia                  |  |                              |  |  |
|---|-----------------------------|--|------------------------------|--|--|
|   | Frecuentes (≥1/100 a <1/10) | Poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100)  | Raras (≥1/10.000 a <1/1.000) | Muy raras (<1/10.000)  | Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)  |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo                     | Exantema                    | Urticaria, Prurito, Púrpura, Angioedema  |                              | Reacciones cutáneas graves (por ejemplo, eritema multiforme, reacciones bulosas incluyendo síndrome Stevens-Johnson, y necrólisis epidérmica tóxica) | DRESS (Reacción al Fármaco con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos), PEGA (Pustulosis Exantemática Generalizada Aguda), Reacciones de fotosensibilidad |
| Trastornos renales y urinarios                                    |                             | Nefrotoxicidad en varias formas (por ejemplo, nefritis tubulointersticial, síndrome nefrótico y fallo renal) |                              |  |  |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Fatiga                      |  | Edema                        |  |  |
| Trastornos cardíacos  |                             |  |                              | Fallo cardíaco, Infarto de miocardio (ver también sección 4.4)   |  |
| Trastornos vasculares   |                             |  |                              | Hipertensión   |  |

#### 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 las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>

#### **4.9. Sobredosis**

No se han observado signos ni síntomas a dosis menores de 100 mg/kg en niños o adultos. Sin embargo, el tratamiento sintomático puede ser necesario en algunos casos. Se han observado signos y síntomas de toxicidad en niños tras ingestión de 400 mg/kg o más.

La aparición de los síntomas por sobredosis se produce habitualmente en un plazo de 4 a 6 horas. Los síntomas más comunes incluyen dolor abdominal, náuseas, vómitos, letargia, somnolencia. Entre los efectos en el Sistema Nervioso Central (SNC) se incluye cefalea, mareo, tinnitus, convulsión y pérdida de consciencia. También podrían manifestarse, pero de forma muy rara, nistagmus, acidosis metabólica, hipotermia, efectos renales, sangrado gastrointestinal, coma, apnea y depresión del SNC y sistema respiratorio. Se ha notificado casos de toxicidad cardiovascular, incluyendo hipotensión, bradicardia y taquicardia. En caso de sobredosis importante, se puede producir fallo renal o fallo hepático. En general, las sobredosis importantes son bien toleradas si no hay consumo de otros fármacos.

El tratamiento es sintomático y no se dispone de antídoto específico. Para cantidades que no es probable que produzcan síntomas (menos de 50 mg/kg de ibuprofeno) se puede administrar agua para reducir al máximo las molestias gastrointestinales. En caso de ingestión de cantidades importantes, deberá administrarse carbón activado durante los 60 minutos siguientes a la ingestión. Si fuera necesario, debería corregirse el equilibrio electrolítico sérico..

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

*Grupo farmacoterapéutico:* Antiinflamatorio no esteroideo. *Código ATC:* M01AE01

Ibuprofeno es un compuesto no esteroideo derivado del ácido propiónico con marcadas propiedades antiinflamatorias, analgésicas, y antipiréticas.

Su mecanismo de acción podría ser debido a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas. Las prostaglandinas desempeñan un papel esencial en la aparición de la fiebre, del dolor y de la inflamación.

Datos experimentales sugieren que ibuprofeno puede inhibir de forma competitiva el efecto de dosis bajas de ácido acetilsalicílico sobre la agregación plaquetaria cuando se administran de forma concomitante. Algunos estudios farmacodinámicos mostraron que cuando se toman dosis únicas de ibuprofeno de 400 mg en las 8 h anteriores o en los 30 minutos posteriores a la dosificación de ácido acetilsalicílico de liberación inmediata (81 mg), se redujo el efecto del ácido acetilsalicílico sobre la formación de tromboxano o la agregación plaquetaria. Aunque hay ciertas dudas respecto a la extrapolación de estos datos a la situación clínica, la posibilidad de que el uso habitual a largo plazo de ibuprofeno pueda reducir el efecto cardioprotector de dosis bajas de ácido acetilsalicílico no puede excluirse. Se considera que es probable que no haya un efecto clínicamente relevante con el uso ocasional del ibuprofeno (ver sección 4.5).

### 5.2. Propiedades farmacocinéticas

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

#### Absorción:

Ibuprofeno por vía oral se absorbe rápida y aproximadamente un 80% en el tracto gastrointestinal.

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

#### Distribución:

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

#### Metabolismo:

Ibuprofeno es ampliamente metabolizado en el hígado por hidroxilación y carboxilación del grupo isobutilo y sus metabolitos carecen de actividad farmacológica.

#### Eliminación:

La eliminación de ibuprofeno tiene lugar principalmente a nivel renal y se considera total al cabo de 24

horas. Un 10% aproximadamente se elimina de forma inalterada y un 90% se elimina en forma de metabolitos inactivos, principalmente como glucurónidos.

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

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

Ibuprofeno no resultó teratogénico en diferentes especies animales. Asimismo, tanto los estudios de mutagénesis como los de carcinogénesis dieron resultados negativos.

En algunos estudios de reproducción en animales, se ha observado un aumento de las distocias y retrasos en el parto, relacionados con la propia acción inhibitoria de la síntesis de prostaglandinas de los AINEs.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

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

Arginina  
Aspartamo (E-951)  
Azúcar de compresión (contiene sacarosa)  
Bicarbonato de sodio  
Sacarina de sodio  
Lauril sulfato de sodio  
Aroma de mentol  
Aroma de menta (contiene almidón de maíz y glicerol triacetato)

### **6.2. Incompatibilidades**

No se han descrito.

### **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**

Sobres de papel/aluminio/polietileno con granulado.  
Envase con 20, 40 y 500 sobres.  
Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

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

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

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

Mylan IRE Healthcare Limited  
Unit 35/36 Grange Parade,  
Baldoyle Industrial Estate, Dublín 13

Irlanda

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

70960

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

Fecha de la primera autorización: 21/mayo/2009

Fecha de la última renovación: 21/mayo/2014

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

02/2023