

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Astefor 400 mg/30 mg granulado para suspensión oral.

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

#### Composición cualitativa y cuantitativa

Cada sobre contiene como sustancias activas 400 mg de ibuprofeno y 30 mg de codeína (como fosfato hemihidrato).

#### Excipiente(s) con efecto conocido

lactosa anhidra 1,2 g, aspartamo 30 mg y isomalta 300 mg.  
Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Granulado para suspensión oral. Granulado de color blanco.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Astefor está indicado en el tratamiento sintomático del dolor de intensidad leve a moderada.  
La codeína está indicada en pacientes mayores de 12 años para el tratamiento del dolor moderado agudo que no se considere aliviado por otros analgésicos como paracetamol o ibuprofeno (en monofármaco).

#### 4.2. Posología y forma de administración

La duración del tratamiento se debe limitar a 3 días y si no se alcanza un alivio efectivo del dolor, se debe aconsejar a los pacientes o cuidadores que consulten con un médico

#### Posología

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

##### *Adultos y adolescentes de 12 a 18 años*

En adultos, la dosis diaria es de 1 sobre (400 mg de ibuprofeno/30 mg de codeína) cada 4-6 horas, según la intensidad del dolor. Dosis máxima diaria es 6 sobres (2.400 mg de ibuprofeno/180 mg de codeína), al cabo de 24 horas.

Mientras que en adolescentes de 12 a 18 años es de 1 sobre cada 6 horas, cuando sea necesario. La dosis máxima diaria es 4 sobres (1.600 mg de ibuprofeno/120 mg de codeína), al cabo de 24 horas.

*Niños menores de 12 años de edad:*

No se debe administrar este medicamento en niños con menos de 40 kg de peso o menores de 12 años, ya que la dosis de ibuprofeno que contiene no es adecuada para la posología recomendada en estos niños

No se debe utilizar codeína en niños menores de 12 años debido al riesgo de toxicidad opioide motivado por el metabolismo variable e impredecible de codeína a morfina (ver secciones 4.3 y 4.4).

*Pacientes de edad avanzada:*

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.

*Pacientes con 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).

*Pacientes con 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.

Verter el contenido del sobre en un vaso. Añadir una pequeña cantidad de agua y mezclar bien. Ingerir inmediatamente.

Tomar el medicamento con las comidas, con algún alimento. Cualquier paciente que note molestias digestivas debe consultar a un médico antes de tomar el medicamento

### **4.3. Contraindicaciones**

Astefor está contraindicado:

- en pacientes con hipersensibilidad al ibuprofeno, otros AINES, codeína o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- en pacientes que hayan experimentado crisis de asma, rinitis aguda, urticaria, edema angioneurótico u otras reacciones de tipo alérgico tras haber utilizado sustancias de acción similar (p. ej. ácido acetilsalicílico u otros AINES),
- en pacientes con antecedentes de hemorragia gastrointestinal o perforación relacionados con tratamientos anteriores con AINEs. Úlcera péptica/hemorragia gastrointestinal activa o recidivante (dos o más episodios diferentes de ulceración o hemorragia comprobados)
- en pacientes con insuficiencia cardíaca grave (clase IV de la NYHA),
- en pacientes con disfunción renal grave,
- en pacientes con disfunción hepática grave,
- en pacientes con diátesis hemorrágica u otros trastornos de la coagulación

- en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica y ataques agudos de asma.
- en pacientes con depresión respiratoria o estreñimiento crónico.
- durante el tercer trimestre del embarazo (ver sección 4.6)
- en mujeres durante la lactancia (ver sección 4.6)
- en todos los pacientes pediátricos (0-18 años de edad) que se sometan a tonsilectomía y/o adenoidectomía para tratamiento del síndrome de apnea obstructiva del sueño, debido a un mayor riesgo de desarrollar reacciones adversas graves con riesgo para la vida (ver sección 4.4)
- en pacientes que se sepa que son metabolizadores ultra rápidos de CYP2D6

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

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).

Enmascaramiento de los síntomas de infecciones subyacentes

Astefor 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 Astefor 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.

#### **Advertencias debidas a ibuprofeno**

##### ***Riesgos gastrointestinales***

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

El riesgo de hemorragia gastrointestinal, úlcera o perforación es mayor cuando se utilizan dosis crecientes de 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 se debe considerar 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 Astefor, el tratamiento debe interrumpirse 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 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 (2400 mg/día) puede estar asociado a un pequeño aumento del riesgo de acontecimientos trombóticos arteriales (por ejemplo, infarto de miocardio o ictus). En general, los estudios epidemiológicos no sugieren que el ibuprofeno a dosis bajas (p. ej.,  $\leq 1200$  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 (p. ej. hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, tabaquismo), en especial si se necesitan dosis elevadas de ibuprofeno (2400 mg/día)

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

En raras ocasiones se han notificado reacciones cutáneas graves, algunas de ellas mortales, como dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, en asociación con el uso de AINE (ver sección 4.8). Es posible que los pacientes tengan un 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. La administración de Astefor se debe suspender ante los primeros signos o síntomas de reacciones cutáneas graves, como erupción cutánea, lesiones mucosas o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

#### ***Uso en pacientes con insuficiencia renal y/o hepática:***

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 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).

#### ***Otros***

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

#### **Advertencias debidas a codeína:**

El efecto de la depresión respiratoria de la codeína puede manifestarse en presencia de lesiones intracraneales, o bien que las reacciones adversas que puede producir enmascaren el curso clínico de pacientes con traumatismo craneal.

En tratamientos prolongados, por su contenido en codeína, existe el riesgo potencial, aunque menor que con otros agonistas opiáceos, de que algunos sujetos desarrollen dependencia y/ tolerancia. Un abuso potencial del medicamento puede desencadenar un fenómeno de tolerancia y farmacodependencia tanto psíquica como física.

La codeína también puede producir estreñimiento crónico ya que aunque se desarrolla cierta tolerancia a los efectos de los opiáceos sobre la motilidad gastrointestinal, los pacientes que toman opiáceos crónicamente siguen sufriendo de estreñimiento.

Se debe tener precaución al prescribir a mujeres embarazadas. Este medicamento no debe ser administrado a mujeres durante el último trimestre de embarazo dado que la codeína puede causar síndrome de abstinencia en el neonato. La codeína puede prolongar el parto (ver sección 4.6).

### ***Metabolismo CYP2D6***

La codeína se metaboliza por la enzima hepática CYP2D6 a morfina, su metabolito activo. Si un paciente tiene deficiencia o carece completamente de esta enzima, no se obtendrá un adecuado efecto analgésico. Las estimaciones indican que hasta un 7% de la población caucásica podría tener esta deficiencia.

Sin embargo, si el paciente es un metabolizador extensivo o ultra rápido, podría haber un mayor riesgo de desarrollar efectos adversos de toxicidad opioide incluso a las dosis comúnmente prescritas. Estos pacientes convierten la codeína en morfina rápidamente dando lugar a concentraciones séricas de morfina más altas de lo esperado.

Los síntomas generales de la toxicidad opioide incluyen confusión, somnolencia, respiración superficial, pupilas contraídas, náuseas, vómitos, estreñimiento y falta de apetito. En casos graves esto puede incluir síntomas de depresión circulatoria y respiratoria, que pueden suponer un riesgo para la vida, y muy raramente resultar mortales.

A continuación se resumen las estimaciones de prevalencia de metabolizadores ultra-rápidos en diferentes poblaciones:

<i>Población</i>	<i>Prevalencia %</i>
Africanos/Etíopes	29%
Afroamericanos	3,4% a 6,5%
Asiáticos	1.2% a 2%
Caucásicos	3,6% a 6,5%
Griegos	6,0%
Húngaros	1,9%
Norte Europeos	1% a 2%

### **Población pediátrica**

#### ***Uso post-operatorio en niños***

Ha habido informes en la literatura publicada sobre la administración post-operatoria de codeína a niños tras tonsilectomía y/o adenoidectomía para tratamiento de apnea obstructiva del sueño que condujo a acontecimientos adversos raros pero con riesgo para la vida, incluyendo la muerte (ver también sección 4.3). Todos los niños recibieron dosis de codeína que se encontraban dentro del rango de dosis apropiado; sin embargo hubo evidencia de que estos niños eran metabolizadores ultra rápidos o extensivos en la conversión de codeína a morfina.

#### ***Niños con función respiratoria afectada***

No se recomienda el uso de codeína en niños cuya función respiratoria pudiera estar afectada incluyendo trastornos neuromusculares, enfermedades cardiacas o respiratorias graves, infecciones de vías respiratorias altas o pulmonares, politraumatismos o procedimientos de cirugía extensiva. Estos factores podrían empeorar los síntomas de toxicidad de la morfina.

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

### **Interacciones 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.

Se han notificado interacciones con los siguientes medicamentos:

- Anticoagulantes: los AINEs pueden aumentar los efectos de los anticoagulantes tipo dicumarínico (ver sección 4.4).
- Antiagregantes plaquetarios: aumentan el riesgo de hemorragia gastrointestinal (ver sección 4.4). Los AINEs no deben combinarse con ticlopidina debido al riesgo de un efecto aditivo en la inhibición de la función plaquetaria.
- Ácido acetilsalicílico  
En general, no se recomienda la administración concomitante de ibuprofeno y ácido acetilsalicílico debido a la posibilidad de que aumenten los efectos adversos.

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

- Corticoides: pueden también aumentar el riesgo de úlcera o sangrado gastrointestinales (ver sección 4.4).
- Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) pueden también aumentar el riesgo de sangrado gastrointestinal (ver sección 4.4).
- Otros AINEs: debe evitarse el uso simultáneo con otros AINEs, ya que 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: el ibuprofeno aumenta los niveles de metotrexato. Cuando se emplee en combinación con metotrexato a dosis bajas, se vigilarán estrechamente los valores hemáticos del paciente, sobre todo durante las primeras semanas de administración simultánea. Será asimismo necesario aumentar la vigilancia en caso de deterioro de la función renal, por mínimo que sea, y en pacientes ancianos, así como vigilar la función renal para prevenir una posible disminución del aclaramiento de metotrexato.
- Hidantoínas y sulfamidas: los efectos tóxicos de estas sustancias podrían verse aumentados. Durante el tratamiento simultáneo con ibuprofeno podrían verse aumentados los niveles plasmáticos de fenitoína.
- Litio: los AINEs pueden incrementar los niveles plasmáticos de litio, posiblemente por reducción de su aclaramiento renal. Deberá evitarse su administración conjunta, a menos que se monitoricen los niveles de litio. Debe considerarse la posibilidad de reducir la dosis de litio.
- Mifepristona: los AINEs no deben administrarse en los 8-12 días posteriores a la administración de la mifepristona ya que estos pueden reducir los efectos de la misma.
- Digoxina: los AINEs pueden exacerbar la insuficiencia cardíaca, reducir la tasa de filtración glomerular y aumentar los niveles de los glucósidos cardiotónicos. Los AINEs pueden elevar los niveles plasmáticos de digoxina, aumentando así el riesgo de toxicidad por digoxina.
- Pentoxifilina: en pacientes que reciben tratamiento con ibuprofeno en combinación con pentoxifilina puede aumentar el riesgo de hemorragia, por lo que se recomienda monitorizar el tiempo de sangrado.
- Probenecid y sulfipirazona: 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.
- 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. El empleo simultáneo de un AINE y un diurético puede aumentar el riesgo de nefrotoxicidad, provocada por los AINEs, como consecuencia de una reducción del flujo sanguíneo renal. Como ocurre con otros AINEs, el tratamiento concomitante con diuréticos ahorradores de potasio podría ir asociado a un aumento de los niveles de potasio, por lo que es necesario vigilar los niveles plasmáticos de este ion.
- Sulfonilureas: los AINEs podrían potenciar el efecto hipoglucemiante de las sulfonilureas, por desplazamiento 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 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: puede aumentar el riesgo de toxicidad hematológica cuando los AINEs se administran con zidovudina. Existe un mayor riesgo de hemartrosis y hematomas en hemofílicos VIH (+) que reciben tratamiento concomitante con zidovudina e ibuprofeno.
- Aminoglucósidos: los AINEs pueden disminuir la excreción de los aminoglucósidos.
- Extractos de hierbas: Ginkgo biloba puede potenciar el riesgo de hemorragia con los AINEs.



- Alimentos: la administración de ibuprofeno junto con alimentos retrasa la velocidad de absorción (ver sección 5.2).

#### **Interacciones relacionadas con la codeína:**

- Alcohol: puede potenciar el efecto depresivo de la codeína.
- Depresores del SNC: si fuera necesario la administración conjunta de Astefor con depresores del SNC (analgésicos narcóticos, ansiolíticos, antipsicóticos, bloqueantes neuromuscular, antidepressivos, antihistamínicos H1, neurolépticos, bloqueantes adrenérgicos) deberá reducirse la dosis, ya que puede incrementarse el efecto depresor o de la codeína.

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

### **Embarazo**

#### ***Primer y segundo trimestre de la gestación***

- Ibuprofeno: La inhibición de la síntesis de prostaglandinas, puede afectar negativamente la gestación y/o el desarrollo del embrión/feto. Datos procedentes de estudios epidemiológicos sugieren un aumento del riesgo de aborto y de malformaciones cardíacas y gastroquiasis 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.
- Codeína: 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

Durante el primer y segundo trimestre de la gestación, Astefor no debe administrarse a no ser que se considere estrictamente necesario. Si utiliza Astefor 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 (con una tendencia mayor al sangrado en la madre y en el niño).

La codeína puede prolongar el parto y puede causar síndrome de abstinencia en el neonato. Por otra parte, la utilización cerca del parto y a dosis altas puede provocar depresión respiratoria neonatal. No se aconseja su uso durante el parto si se espera un niño prematuro, asimismo se recomienda observación estricta del recién nacido (si la depresión respiratoria es grave puede necesitarse naloxona) cuya madre recibió opiáceos durante el parto (Categoría C de la FDA).

Consecuentemente Astefor 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.

No se debe utilizar codeína durante la lactancia (ver sección 4.3).

Las dosis terapéuticas habituales de la codeína y su metabolito activo pueden estar presentes en la leche materna a dosis muy bajas y es improbable que puedan afectar al bebé lactante. Sin embargo, si el paciente es un metabolizador ultra rápido de CYP2D6, pueden encontrarse en la leche materna niveles más altos del metabolito activo, morfina, y en ocasiones muy raras esto puede resultar en síntomas de toxicidad opioide en el bebé, que pueden ser mortales.

## Fertilidad

El uso de Astefor 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.

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

Los pacientes que experimenten mareo, vértigo, alteraciones visuales u otros trastornos del sistema nervioso central durante el tratamiento con ibuprofeno deberán abstenerse de conducir o manejar maquinaria. Si se administra una sola dosis de ibuprofeno o durante un período corto, no es necesario adoptar precauciones especiales.

La codeína puede producir somnolencia alterando la capacidad mental y/o física requerida para la realización de actividades potencialmente peligrosas, como la conducción de vehículos o el manejo de máquinas. Se debe advertir a los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas si sienten somnolencia, hasta que se compruebe que la capacidad para realizar estas actividades no queda afectada.

Por tanto, si los pacientes que toman Astefor sienten somnolencia, vértigos, mareos o alteraciones visuales no deben conducir ni utilizar maquinaria.

### **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 podría ser potenciada sin un incremento en los efectos adversos.

En el ensayo clínico de interacción y biodisponibilidad comparada realizado con la administración del comprimido Astefor (400 mg de ibuprofeno y 30 mg de codeína fosfato hemihidrato), no se detectó ninguna reacción adversa y la administración de Astefor 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.
- Estudios clínicos sugieren que el uso de ibuprofeno, especialmente en dosis altas (2400 mg/día) se puede asociar con un pequeño aumento del riesgo de acontecimientos tromboticos arteriales (por ejemplo, infarto de miocardio o ictus) (ver sección 4.4).

#### ***Trastornos hepato biliares:***

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

#### ***Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:***

- Raros: rigidez de cuello.

#### ***Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo***

- Frecuencia no conocida: Reacciones de fotosensibilidad

#### ***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: <https://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. La aparición de los síntomas por sobredosis se produce habitualmente en un plazo de 4 horas. Los síntomas leves son los más comunes, e incluyen dolor abdominal, náuseas, vómitos, letargia, somnolencia, cefalea, nistagmus, tinnitus y ataxia. Raramente han aparecido síntomas moderados o intensos, como hemorragia gastrointestinal, hipotensión, hipotermia, acidosis metabólica, convulsiones, alteración de la función renal, coma, distress respiratorio del adulto y episodios transitorios de apnea (en niños después de ingerir grandes cantidades).

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.

##### **Medidas terapéuticas en casos de sobredosis con Astefor:**

El tratamiento es sintomático y no se dispone de antídoto específico. Para cantidades que no es probable que produzcan síntomas (menos de 50 mg/kg de ibuprofeno) se puede administrar agua para reducir al máximo las molestias gastrointestinales. En caso de ingestión de cantidades importantes, deberá administrarse carbón activado. El vaciado del estómago mediante emesis sólo deberá plantearse durante los 60 minutos siguientes a la ingestión. Así, no debe plantearse el lavado gástrico, salvo que el paciente haya ingerido una cantidad de fármaco que pueda poner en compromiso su vida y que no hayan transcurrido más de 60 minutos tras la ingestión del medicamento. El beneficio de medidas como la diuresis forzada, la hemodiálisis o la hemoperfusión resulta dudoso, ya que el ibuprofeno se une intensamente a las proteínas plasmáticas.

Si se ha producido depresión del SNC, es necesaria la respiración artificial, administración de oxígeno y de naloxona.

### 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

#### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: opioides combinados con otros analgésicos. Código ATC: N02AJ08.

La asociación de dos fármacos (ibuprofeno y fosfato de codeína) en Astefor 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.

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

Su mecanismo de acción se basa en la inhibición de la síntesis de prostaglandinas. Las prostaglandinas desempeñan un papel esencial en la aparición de la fiebre, el dolor y 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 400 mg en las 8 h anteriores o en los 30 minutos posteriores a la dosificación de ácido acetilsalicílico de liberación inmediata (81 mg), se redujo el efecto del ácido acetilsalicílico sobre la formación de tromboxano o la agregación plaquetaria. Aunque hay ciertas dudas respecto a la extrapolación de estos datos a la situación clínica, la posibilidad de que el uso habitual a largo plazo de ibuprofeno pueda reducir el efecto cardioprotector de dosis bajas de ácido acetilsalicílico no puede excluirse. Se considera que es probable que no haya un efecto clínicamente relevante con el uso ocasional del ibuprofeno (ver sección 4.5).

La codeína es un analgésico débil de acción central. La codeína ejerce su acción a través de los receptores opiodes  $\mu$ , aunque la codeína tiene una baja afinidad por estos receptores, y el efecto analgésico se debe a su conversión a morfina.

La codeína, particularmente en combinación con otros analgésicos como paracetamol ha mostrado ser efectiva en el dolor nociceptivo agudo

La combinación de ibuprofeno y codeína en Astefor proporciona un alivio del dolor óptimo, con un efecto sinérgico entre los dos activos, clínicamente demostrado.

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

En el ensayo clínico de interacción y biodisponibilidad comparada realizado con la administración del sobre de Astefor (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

Ibuprofeno es un fármaco que tiene una farmacocinética de tipo lineal hasta dosis de al menos 800 mg.

### ***Absorción:***

El ibuprofeno administrado por vía oral se absorbe en el tracto gastrointestinal aproximadamente en un 80%. Las concentraciones plasmáticas máximas (C<sub>max</sub>) se alcanzan (T<sub>max</sub>) 1-2 horas después de su administración.

La administración de ibuprofeno junto con alimentos retrasa el T<sub>max</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.

### ***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 a través del CYP2C9 y CYP2C8. Sus metabolitos carecen de actividad farmacológica. El ibuprofeno y sus metabolitos son en parte conjugados con ácido glucurónico.

#### ***Eliminación:***

La eliminación de ibuprofeno tiene lugar principalmente a nivel renal y se considera total al cabo de 24 horas. Un 10% aproximadamente se elimina de forma inalterada y un 90% se elimina en forma de metabolitos inactivos, principalmente como glucurónidos

#### **Codeína**

La codeína presenta un metabolismo hepático del primer paso reducido, lo que contribuye a una mayor eficacia de la codeína por vía oral comparada con otros medicamentos morfínicos similares. La codeína administrada por vía oral se absorbe rápidamente en el intestino y presenta una biodisponibilidad del 70%. Después de su absorción, la codeína se metaboliza en el hígado, sometiéndose a O-desmetilación, N-desmetilación y conjugación con ácido glucurónico. Los productos de este metabolismo son excretados por la orina, aproximadamente 10% de la dosis administrada es desmetilada en morfina, lo cual contribuye 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**

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**

- croscarmelosa sodica,
- lactosa anhidra,
- sacarina sodica,
- lauril sulfato sodico,
- polivinilpirrolidona K30,
- aroma de naranja (sustancias aromatizantes, maltodextrina de maíz, alfa-tocoferol (E-307),

- aspartamo (E-951),
- ciclamato sodico,
- neo-hesperidina
- dioxido de titanio,
- isomalta (E-953),
- xilitol (E-967).

## **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**

Sobres unidos de papel/LDPE/Aluminio.  
Cada envase contiene 30 sobres.

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

Ninguna especial para su eliminación.

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

Farmasierra Laboratorios SL  
Ctra de Irun km 26,200  
San Sebastian de los Reyes. Madrid  
España  
Teléfono: 91.657.06.59  
Fax: 91.657.08.20

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

75.575

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

Fecha de autorización: marzo 2012

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

Noviembre 2021