

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Genovedol 400 mg polvo para solución oral

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada sobre de Genovedol contiene:

Ibuprofeno: 400 mg (equivalente a 684 mg de Ibuprofeno (Lisina))

Excipientes con efecto conocido:

Aspartamo (E-951): 36,67 mg (equivalentes a 20,58 mg de fenilalanina)

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución oral.

Polvo fino y homogéneo de color blanco o ligeramente amarillento y olor afrutado. La solución resultante es transparente con ligera opalescencia y de olor y sabor a fruta tropical.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Genovedol está indicado en adultos y adolescentes desde 12 años para el alivio sintomático del dolor ocasional leve o moderado incluida la dismenorrea primaria.

Estados febriles.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Utilizar siempre la dosis menor efectiva y durante el menor tiempo posible de tratamiento para minimizar la aparición de efectos adversos (ver sección 4.4).

Adultos y adolescentes a partir de 12 años: se tomará una dosis de 400 mg de ibuprofeno (1 sobre) cada 6-8 horas, dependiendo de la intensidad del cuadro.

La dosis máxima diaria no superará los 1200 mg de ibuprofeno (3 sobres) al día.

Pacientes de edad avanzada: en mayores de 65 años la posología debe ser establecida por el médico, ya que cabe la posibilidad de que se necesite una reducción de la dosis habitual.

Población pediátrica:

No se recomienda el uso de este medicamento en niños, ni en adolescentes con menos de 40 kg de peso ya que la dosis de ibuprofeno que contiene no es adecuada para la posología recomendada en estos pacientes.

Pacientes con alteración de la función renal, hepática o cardíaca: estos pacientes requieren una reducción de la dosis (ver sección 4.4)

Forma de administración

Vía oral.

Vacíe el contenido del sobre en medio vaso de agua, agitar hasta una completa disolución y beba inmediatamente.

Se recomienda tomar el medicamento con las comidas o con leche, especialmente si se notan molestias digestivas.

Si el dolor se mantiene durante más de 5 días (3 días en adolescentes), la fiebre durante más de 3 días, o bien el dolor o la fiebre empeoran o aparecen otros síntomas, se debe evaluar la situación clínica.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo, a otros AINEs 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 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).
- Insuficiencia hepática y/o renal de carácter grave.
- Insuficiencia cardíaca grave.
- Pacientes con diátesis hemorrágica u otros trastornos de la coagulación
- Durante el tercer trimestre del embarazo

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Para evitar la aparición de problemas cardiovasculares no se debe sobrepasar la dosis máxima diaria de 1200 mg de ibuprofeno.

Ibuprofeno debe administrarse bajo estricto control de la relación beneficio-riesgo en las siguientes situaciones:

- Lupus eritematoso sistémico u otras enfermedades autoinmunes
- Alteraciones congénitas del metabolismo de las porfirinas (porfiria intermitente aguda)
- Primer y segundo trimestre del embarazo
- Lactancia

Debe tenerse especial precaución en los siguientes casos:

- Enfermedades gastrointestinales incluyendo enfermedad inflamatoria intestinal crónica (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn).
- Insuficiencia cardíaca e hipertensión
- Reducción de la función renal
- Disfunción hepática
- Alteraciones de la hematopoyesis
- Defectos en la coagulación sanguínea
- Alergias, rinitis alérgica, inflamación crónica de la mucosa nasal, adenoides, enfermedad obstructiva crónica de las vías aéreas o asma bronquial, ya que puede existir un elevado riesgo de que ocurran reacciones alérgicas en estos casos. Se puede presentar como ataques de asma, edema de Quincke o urticaria.
- Postoperatorio inmediato de cirugía mayor

Pacientes de edad avanzada

En pacientes mayores de 65 años, deberá tenerse una prudencia especial ya que tienen una mayor frecuencia de sufrir reacciones adversas a los AINEs especialmente hemorragia gastrointestinal y perforación que pueden ser mortales (ver sección 4.2).

Pacientes con alteración de la función renal, hepática y/o cardíaca

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.

Se ha observado en algunos casos retención hidrosalina tras la administración de ibuprofeno, por lo que debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca o hipertensión.

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

Riesgos gastrointestinales:

Hemorragia gastrointestinal, úlcera y perforación

Durante el tratamiento con AINEs entre los que se encuentra el 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 (ver sección 4.3).

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 los 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 (p.e. 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 pacientes de edad avanzada, 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 tener una precaución especial con aquellos pacientes que reciben tratamientos concomitantes que podrían elevar el riesgo de úlcera o sangrado gastrointestinal como los anticoagulantes orales del tipo dicumarínicos (por ejemplo warfarina), los medicamentos antiagregantes plaquetarios del tipo ácido acetilsalicílico, los corticoides orales y de antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) (ver sección 4.5).

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).

Se debe evitar la administración concomitante de ibuprofeno y otros AINEs, incluyendo los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (Cox-2), debido al incremento del riesgo de ulceración y sangrado gastrointestinal (ver sección 4.5).

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.

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. < 1.200 mg diarios) se asocien con un aumento del riesgo de infarto de miocardio.

En consecuencia, los pacientes que presenten hipertensión, insuficiencia cardíaca 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).

Efectos renales

Ibuprofeno puede provocar retención de sodio, potasio y líquidos en pacientes que no han sufrido previamente trastornos renales debido a su efecto sobre la perfusión renal. Puede provocar edema o incluso derivar a insuficiencia cardiaca o hipertensión en pacientes predisuestos. Como ocurre con otros AINEs, el uso prolongado de ibuprofeno en animales ha dado como resultado necrosis papilar renal y otros cambios renales. En humanos se han notificado casos de nefritis intersticial aguda con hematuria, proteinuria y ocasionalmente síndrome nefrótico. También se han descrito casos de toxicidad renal en pacientes cuyas prostaglandinas tienen una función compensatoria en el mantenimiento de la perfusión renal. En estos pacientes la administración de AINEs puede provocar una reducción dosis dependiente de la formación de prostaglandinas y secundariamente en el flujo sanguíneo renal, que puede provocar una descompensación renal manifiesta. Los pacientes con mayor riesgo de sufrir esta reacción son aquellos con disfunción renal, fallo cardiaco, disfunción hepática, en tratamiento con diuréticos e inhibidores de la ECA y pacientes de edad avanzada. La suspensión del tratamiento con AINEs normalmente va seguida de la recuperación del estado previo al tratamiento.

En términos generales, el uso habitual de analgésicos y especialmente las combinaciones de varias sustancias activas para aliviar el dolor, puede conducir a un daño renal permanente con riesgo de insuficiencia renal. Este riesgo puede incrementarse en condiciones de esfuerzo físico asociadas a pérdida de sales y deshidratación. Por tanto, debe evitarse el uso en esas condiciones.

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.

Adolescentes y pacientes de edad avanzada: Existe riesgo de insuficiencia renal en adolescentes y pacientes de edad avanzada deshidratados.

Reacciones cutáneas

Se han notificado muy raramente reacciones cutáneas graves, algunas de ellas mortales, incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, asociadas al uso de AINEs (ver sección 4.8). Los pacientes parecen mayor riesgo de sufrir estas reacciones al inicio del tratamiento, en la mayoría de los casos el comienzo de las reacciones tiene lugar durante el primer mes de tratamiento. Se debe suspender el tratamiento con ibuprofeno tras la aparición de erupción en la piel, lesiones de las mucosas o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

Excepcionalmente, la varicela puede ser el origen de infecciones cutáneas graves 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.

Reacciones alérgicas

El ibuprofeno puede causar reacciones alérgicas en pacientes con alergia al ácido acetilsalicílico y a otros analgésicos o antiinflamatorios no esteroideos (AINE).

Se han observado reacciones de hipersensibilidad agudas graves (por ejemplo, shock anafiláctico) con frecuencia muy rara. Se debe interrumpir el tratamiento con ibuprofeno a los primeros signos de reacción de hipersensibilidad después de tomar/administrar ibuprofeno. Se deben iniciar las medidas médicas necesarias, en línea con los síntomas por personal especialista.

Se requiere precaución en pacientes que han tenido reacciones de hipersensibilidad o reacciones alérgicas a otras sustancias, ya que podrían tener un mayor riesgo de sufrir reacciones de hipersensibilidad con ibuprofeno.

Otras precauciones

Los pacientes con antecedentes de asma bronquial, rinitis crónica, sinusitis, pólipos nasales, adenoides o trastornos alérgicos pueden sufrir broncoespasmo, urticaria o angioedema.

Ibuprofeno puede enmascarar los signos o síntomas de una infección (fiebre, dolor e hinchazón).

El uso prolongado de cualquier tipo de analgésico para tratar la cefalea puede agravarla. Si existe experiencia previa de esta situación o se sospecha que pueda ocurrir se debe recibir consejo médico y suspender el tratamiento. Debe sospecharse que existe cefalea por abuso de medicación en pacientes que tienen cefaleas diarias debido al uso regular de medicamentos para tratarlo.

Ibuprofeno puede inhibir temporalmente la agregación plaquetaria y prolongar el tiempo de sangrado. Por tanto, los pacientes con defectos en la coagulación o en tratamiento con anticoagulantes deben ser cuidadosamente vigilados.

En tratamiento prolongado con ibuprofeno deben monitorizarse periódicamente la función renal y hepática así como el hemograma si se precisa, especialmente en pacientes de alto riesgo.

No se debe tomar ibuprofeno al mismo tiempo que otros medicamentos antiinflamatorios, excepto bajo control médico.

Debe evitarse el consumo de alcohol ya que puede intensificar los efectos adversos de los AINEs, especialmente los que afectan al tracto gastrointestinal y al sistema nervioso central.

Advertencias sobre excipientes:

Este medicamento puede ser perjudicial para personas con fenilcetonuria porque contiene aspartamo que es una fuente de fenilalanina.

Interferencias con pruebas analíticas:

- Tiempo de hemorragia (puede prolongarse hasta 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 creatina y potasio (puede aumentar)
- Con pruebas de función hepática: incremento de valores de transaminasas.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Uso concomitante de ibuprofeno con:

- Debido a un posible efecto potenciador de **los anticoagulantes orales**, debe controlarse el tiempo de protrombina durante la primera semana, así como prever un posible ajuste de dosis de anticoagulante en caso de tratamiento concomitante prolongado. Los AINEs pueden aumentar el efecto de los anticoagulantes tales como warfarina o heparina (ver sección 4.4).
- Los fármacos antiinflamatorios del tipo AINE pueden reducir la eficacia de los **antihipertensivos**, incluidos los inhibidores de la ECA o los betabloqueantes. El tratamiento simultáneo con AINE e inhibidores de la ECA puede asociarse al riesgo de insuficiencia renal aguda. En pacientes con deterioro de la función renal (pacientes deshidratados o pacientes de edad avanzada con la función renal disminuida), el uso concomitante de inhibidor de la ECA y antagonista de angiotensina II con un inhibidor de la ciclooxigenasa puede llevar a un empeoramiento de la función renal y provocar fallo renal. Esto normalmente es reversible. Tales combinaciones deben utilizarse con precaución, especialmente en pacientes de edad avanzada. Se debe indicar a los pacientes que beban suficiente líquido y monitoricen de forma periódica los valores renales inmediatamente tras el inicio de la terapia combinada. El uso concomitante de ibuprofeno y diuréticos ahorradores de potasio o inhibidores de la ECA pueden provocar hiperpotasemia. Se recomienda una monitorización cuidadosa de los niveles de potasio.
- **Otros AINEs incluidos inhibidores selectivos de ciclooxigenasa-2.** Debido a los efectos sinérgicos, el uso concurrente de varios AINEs pueden aumentar el riesgo de úlcera gastrointestinal

- y hemorragia. Debe evitarse la administración concomitante de ibuprofeno con otros AINEs (ver sección 4.4).
- Se debe evitar el tratamiento con ibuprofeno en combinación con ácido acetilsalicílico salvo que el médico aconseje una dosis baja de **ácido acetilsalicílico**, ya que se puede aumentar el riesgo de reacciones adversas.
Datos experimentales sugieren que ibuprofeno puede inhibir el efecto de dosis bajas de ácido acetilsalicílico 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 regular de ibuprofeno y se considera que es probable que no haya un efecto clínicamente relevante con el uso ocasional del ibuprofeno (ver sección 5.1.)
 - La administración de ibuprofeno con **baclofeno** puede producir potenciación de la toxicidad del **baclofeno**, por posible acumulación debido a la insuficiencia renal causada por el ibuprofeno.
 - La administración de ibuprofeno con **ciclosporina**, el riesgo de daño renal por ciclosporina se aumenta tras la administración concomitante con ciertos AINEs. Este efecto no puede descartarse con la combinación de ciclosporina e ibuprofeno.
 - **Tacrólimus**, riesgo elevado de nefrotoxicidad.
 - La administración de ibuprofeno con resinas de intercambio iónico (**colestiramina**) produce una absorción de ibuprofeno prolongada y reducida (25%), por fijación del fármaco a los puntos aniónicos de la resina. Los medicamentos deben administrarse con un intervalo de al menos 2 horas.
 - Se puede aumentar el riesgo de úlcera gastrointestinal y hemorragia tras la administración concomitante de **corticosteroides**, lo que debe considerarse en caso de tratamiento combinado (ver sección 4.4).
 - En algunos casos aislados se ha observado un incremento en los niveles plasmáticos de **fenitoína** tras la administración conjunta de ibuprofeno.
 - **Glucósidos cardiotónicos (digoxina)**. Los AINEs pueden exacerbar el fallo cardíaco, reducir la tasa de filtración glomerular e incrementar los niveles plasmáticos de glucósidos cardiotónicos. Se recomienda monitorizar los niveles séricos de digoxina.
 - La administración concomitante de ibuprofeno con preparaciones de **litio** puede aumentar los niveles séricos de estos medicamentos. Es necesario controlar los niveles séricos de litio.
 - El uso concomitante de ibuprofeno con **diuréticos ahorradores de potasio** puede causar hiperpotasemia (se recomienda controlar el potasio sérico).
 - Los efectos tóxicos de **hidantoínas y sulfamidas** podrían verse aumentados por la administración conjunta de AINE.
 - Con **hipoglucemiantes orales o insulina**, el ibuprofeno aumenta el efecto hipoglucemiante, por lo que puede ser necesario ajustar la dosis de éstos.
 - Los AINEs inhiben la secreción tubular de **metotrexato** y se producen algunas interacciones metabólicas que provocan disminución del aclaramiento de metotrexato. La administración de ibuprofeno durante las 24 horas antes o después de la administración de metotrexato puede provocar un aumento de la concentración de metotrexato y un aumento de su efecto tóxico. Por lo tanto, se debe evitar el uso concomitante de AINEs con altas dosis de metotrexato. También se debe considerar el riesgo potencial de interacción en el tratamiento con metotrexato a bajas dosis,

- especialmente en pacientes con función renal alterada. En tratamientos combinados se debe monitorizar la función renal
- Los AINEs pueden reducir el efecto de **mifepristona** si se administra durante las 8-12 semanas tras la administración de mifepristona.
 - 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.
 - La administración de ibuprofeno con **probenecid o sulfinpirazona** podría 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 glucuroconjugación causando retraso en la excreción del ibuprofeno lo que podría exigir ajustar la dosis de ibuprofeno.
 - Existen experiencias en animales que han constatado que los AINE, como ibuprofeno, pueden incrementar el riesgo de convulsiones al utilizarlos concomitantemente con **antibióticos quinolónicos**. Los pacientes con tratamientos antiinfecciosos con quinolonas junto con ibuprofeno, pueden presentar convulsiones durante el tratamiento simultáneo.
 - La administración conjunta de ibuprofeno y **agentes antiplaquetarios (clopidogrel y ticlopidina)** podría aumentar el riesgo de hemorragia gastrointestinal (ver sección 4.4).
 - Existe evidencia de aumento del riesgo de hemartrosis y hematoma en pacientes hemofílicos VIH positivos que reciben tratamiento con **zidovudina** e ibuprofeno. Puede haber un aumento del riesgo de hematotoxicidad durante el uso concomitante de zidovudina y AINEs. Se recomienda hacer un hemograma 1-2 semanas tras el inicio del tratamiento concomitante.
 - La utilización de ibuprofeno en pacientes que consumen habitualmente **alcohol** (14-20 bebidas a la semana o más) debido al aumento del riesgo de efectos adversos gastrointestinales, incluyendo hemorragias.
 - La administración conjunta de ibuprofeno con **inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina** aumenta el riesgo de hemorragia gastrointestinal (ver sección 4.4).
 - Los AINEs no se deben combinar con **ticlopidina** debido al riesgo del efecto aditivo en la inhibición de la función plaquetaria.
 - Los estudios experimentales indican que ibuprofeno contrarresta el aumento de la excreción de sodio de **captopril**.
 - La administración concomitante de ibuprofeno con **Inhibidores de CYP2C9 (voriconazol o fluconazol)** pueden aumentar la exposición de ibuprofeno (sustrato CYP2C9). En un estudio con voriconazol y fluconazol (inhibidores CYP2C9), se ha observado un aumento de la exposición de S(+)-ibuprofeno de un 80-100%. Se debe considerar reducir la dosis de ibuprofeno cuando se administra de forma concomitante con inhibidores potentes de CYP2C9, particularmente cuando se administran altas dosis de ibuprofeno con voriconazol o fluconazol.
 - Los AINEs pueden aumentar el efecto hipoglucémico de las **sulfonilureas**. Se recomienda monitorizar los niveles de glucosa en sangre en caso de tratamiento simultáneo.
 - Los AINEs pueden reducir la velocidad de la eliminación de los **aminoglucósidos** e incrementar su toxicidad.
 - Extractos de hierbas. **Ginkgo Biloba** puede potenciar el riesgo de hemorragia con los AINEs.
 - La administración de ibuprofeno **con alimentos**, retrasa la velocidad de absorción, aunque esto no tiene efectos sobre la magnitud de la absorción (ver sección 5.2.).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

1) Primer y segundo trimestre de la gestación

La inhibición de la síntesis de las prostaglandinas afecta de forma adversa al embarazo y/o al desarrollo del embrión/-feto. Existen datos de estudios epidemiológicos que sugieren un aumento de riesgo de aborto y de malformación cardíaca y gastrosquisis después de utilizar inhibidores de la síntesis de prostaglandinas en etapas tempranas de gestación. El riesgo absoluto de malformaciones cardiovasculares se incrementó de menos del 1%, hasta aproximadamente el 1,5%. Parece que el riesgo aumenta en función de la dosis y la duración del tratamiento.

Estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3).

No se deberá administrar ibuprofeno durante el primer y segundo trimestre de la gestación a menos que sea absolutamente 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.

2) Tercer trimestre de la gestación

Todos los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas pueden exponer:

A) Al feto, durante el tercer trimestre del embarazo, a:

- toxicidad cardiopulmonar (con cierre prematuro del ductus arteriosus e hipertensión pulmonar)
- disfunción renal, que puede progresar a fallo renal con oligohidramnios.

B) A la madre y al feto, al final de la gestación, a:

- posible prolongación del tiempo de sangrado y efecto antiagregante, que puede producirse incluso a dosis muy bajas.
- inhibición de contracciones uterinas, que daría lugar a un retraso o prolongación del parto.

Por lo tanto, el ibuprofeno está contraindicado durante el tercer trimestre del embarazo.

Lactancia

El *ibuprofeno* se excreta en la leche materna, pero el riesgo de influencia en el lactante es poco probable si se utilizan dosis terapéuticas durante tratamientos cortos. Si por el contrario se prescribe un tratamiento a largo plazo debe considerarse un destete precoz.

Fertilidad

Si el ibuprofeno es utilizado por mujeres que desean quedarse embarazadas o durante el primer o segundo trimestre del embarazo, la dosis y la duración del tratamiento deberán ser lo más bajas posible.

El uso de ibuprofeno puede alterar la fertilidad femenina. Este efecto es reversible después de suspender el tratamiento. En consecuencia, no se recomienda administrar ibuprofeno en mujeres que tengan dificultades para quedarse embarazadas o se deberán emplear las dosis más bajas y durante el menor tiempo posible

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Por lo general ibuprofeno no tiene efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo puesto que a altas dosis se pueden experimentar efectos como fatiga, somnolencia, vértigo

(notificado como frecuente) y alteraciones visuales, la capacidad para conducir o manejar maquinaria puede verse afectada en algunos pacientes. Este efecto se potencia con el consumo simultáneo de alcohol.

4.8 Reacciones adversas

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 pacientes de edad avanzada (ver sección 4.4). También se han notificado náuseas, vómitos, diarrea, flatulencia, estreñimiento, dispepsia, dolor abdominal, melenas, hematemesis, estomatitis ulcerosa, exacerbación de colitis y enfermedad de Crohn (ver sección 4.4). Se ha observado menos frecuentemente la aparición de gastritis.

Las reacciones adversas son normalmente dosis dependiente. Especialmente el riesgo de hemorragia gastrointestinal depende del rango de dosis y la duración del tratamiento. Para otros factores de riesgo conocidos, ver sección 4.4.

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad después del tratamiento con AINEs. Estas pueden consistir en (a) reacciones alérgicas no específicas y anafilaxia (b) reactividad del tracto respiratorio que comprende asma, asma agravado, broncoespasmo o disnea o (c) una variedad de trastornos de la piel incluyendo erupciones de varios tipos, prurito, urticaria, púrpura, angioedema y, muy raramente eritema multiforme y dermatosis ampollosas (incluyendo el síndrome de Stevens – Johnson, necrólisis epidérmica tóxica).

Se ha descrito exacerbación de inflamaciones relacionadas con la infección (por ejemplo, desarrollo de fascitis necrotizante) coincidiendo con el uso de AINEs. Si se presentan síntomas de infección o empeoran durante el uso de ibuprofeno, se recomienda al paciente ir al médico cuanto antes.

En casos excepcionales, pueden producirse infecciones graves en la piel y complicaciones de partes blandas durante la infección por varicela.

Se han notificado casos de edema, hipertensión y fallo cardiaco en asociación con el tratamiento con AINEs.

Los acontecimientos adversos, se presentan por clasificación de órganos del sistema y frecuencia según la clasificación MedDRA: 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).

Infecciones e infestaciones

- Poco frecuentes: rinitis

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

- Muy raras: leucopenia, trombocitopenia, neutropenia, agranulocitosis, anemia aplásica y anemia hemolítica. Los primeros signos y síntomas pueden incluir: fiebre, dolor de garganta, úlceras superficiales en boca, síntomas pseudogripales, cansancio extremo, hemorragia y hematomas sin explicación.

Trastornos del sistema inmunológico:

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. Las reacciones de hipersensibilidad descritas son:

- Poco frecuentes: Reacciones de hipersensibilidad tales como urticaria, prurito, púrpura y exantema así como ataques de asma (a veces con hipotensión)
- Raras: Síndrome de lupus eritematoso
- Muy raras: reacciones de hipersensibilidad graves. Los síntomas pueden incluir: edema facial, hinchazón de la lengua, hinchazón de la laringe con constricción de las vías aéreas, disnea, taquicardia, caída de la presión sanguínea y shock.

Trastornos psiquiátricos:

- Poco frecuentes: ansiedad
- Raras: depresión, confusión, alucinaciones

Trastornos del sistema nervioso:

- Frecuentes: cefalea, agitación, mareo, insomnio, somnolencia e irritabilidad
- Poco frecuentes: parestesia
- Raras: Neuritis óptica
- Muy rara: meningitis aséptica* 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. Los síntomas de meningitis aséptica observados fueron rigidez en cuello, dolor de cabeza, náuseas, vómitos, fiebre o desorientación.

Trastornos oculares:

- Poco frecuentes: alteraciones visuales
- Raros: neuropatía óptica tóxica

Trastornos del oído y del laberinto:

- Frecuentes: vértigo
- Poco frecuentes: dificultad auditiva
- Muy raras: acúfenos

Trastornos cardiacos:

- Muy raras: palpitaciones, fallo cardiaco, infarto de miocardio, edema pulmonar agudo, edema.

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 ej. infarto de miocardio o ictus). Por otra parte, los estudios epidemiológicos no sugieren que las dosis bajas de ibuprofeno (por ej. ≤ 1.200 mg diarios) se asocien con un aumento del riesgo de infarto de miocardio.

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

Trastornos vasculares:

- Muy raras: hipertensión

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

- Poco frecuentes: asma, broncoespasmo, disnea

Trastornos gastrointestinales:

- Frecuentes: dispepsia, diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal, flatulencia, estreñimiento, melena, hematemesis, hemorragia gastrointestinal
- Poco frecuentes: gastritis, úlcera gástrica o duodenal, úlceras bucales, perforación gastrointestinal
- Muy raras: esofagitis, pancreatitis, estenosis intestinal
- Frecuencia no conocida: Enfermedad de Crohn y colitis

Trastornos hepatobiliares:

- Poco frecuentes: hepatitis, ictericia, función hepática anormal
- Raras: lesión hepática
- Muy raras: insuficiencia hepática

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

- Poco frecuentes: rash, urticaria, prurito, púrpura, reacciones de fotosensibilidad
- Muy raras: dermatitis ampollosa, incluyendo síndrome de Stevens – Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, alopecia y fascitis necrotizante

Trastornos renales y urinarios:

- Muy raras: nefritis túbulointersticial, síndrome nefrótico e insuficiencia renal aguda, necrosis papilar (especialmente tras el uso a largo plazo asociado a un aumento de la urea sérica)

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

- Frecuentes: fatiga
- Raras: edema

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

Síntomas

La mayoría de los pacientes que han ingerido cantidades clínicamente importantes de AINEs no desarrollarán más allá de náuseas, vómitos, dolor epigástrico, o más raramente diarrea. También se pueden producir acúfenos, cefalea, mareo, vértigo y hemorragia gastrointestinal. En casos de sobredosis importantes la toxicidad se observa en el sistema nervioso central manifestándose como adormecimiento, ocasionalmente excitación y desorientación o coma. Ocasionalmente se desarrollan convulsiones. Los niños pueden incluso desarrollar calambres mioclónicos. En casos de sobredosis importantes se puede producir acidosis metabólica, y aumento del tiempo de protrombina/INR (INR: Ratio Internacional Normalizado) probablemente debido al efecto sobre los factores de coagulación circulantes. Puede producirse fallo renal agudo, daño hepático, hipotensión, depresión respiratoria y cianosis. En asmáticos es posible una exacerbación del asma.

Tratamiento

El tratamiento debe ser sintomático y de soporte e incluye el mantenimiento despejado de las vías aéreas y monitorización cardíaca y de los signos vitales hasta su estabilización. El vaciado del estómago o la administración de carbón activado sólo deberán plantearse durante la primera hora siguiente a la ingestión de una dosis superior a 400 mg/kg de peso corporal. Si el ibuprofeno ya se ha absorbido se deben

administrar sustancias alcalinas para promover la excreción del ibuprofeno ácido en la orina. Si se presentan convulsiones frecuentes o prolongadas se debe administrar diazepam o lorazepam intravenoso. En función de la situación clínica del paciente pueden recomendarse otras medidas. Para el asma se deben administrar broncodilatadores. No existe un antídoto específico. Deben monitorizarse estrechamente las funciones renal y hepática. Se debe observar a los pacientes durante al menos 4 horas tras la ingestión de cantidades potencialmente tóxicas.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antiinflamatorio y antirreumático no esteroideo. Derivado del ácido propiónico: Ibuprofeno.
Código ATC: M01A E01

Ibuprofeno es un antiinflamatorio no esteroídico (AINE) derivado del ácido arilpropiónico, con 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.

Efectos farmacodinámicos

Datos experimentales sugieren que ibuprofeno puede inhibir el efecto de dosis bajas de ácido acetilsalicílico 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 acetilsalicílico 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 del ibuprofeno y se considera que es probable que no haya un efecto clínicamente relevante con el uso ocasional del ibuprofeno.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Se absorbe por vía oral con un T_{max} de 30 minutos. Su biodisponibilidad es del 80%.

Los alimentos retrasan la absorción oral. Cuando es administrado durante la comida la concentración plasmática máxima se reduce en un 30-50% y el tiempo para alcanzar la concentración plasmática se retrasa en 30-60 minutos aunque no afecta a la magnitud de su absorción.

Distribución

El ibuprofeno se une fuertemente a proteínas plasmáticas (90-99%). El volumen aparente de distribución de ibuprofeno tras administración oral es de 0,1 a 0,2 L/kg.
Su semivida plasmática es de unas 2 horas.
Presenta una buena distribución y pasa a líquido sinovial, atraviesa la barrera placentaria y alcanza concentraciones muy bajas en la leche materna.

Metabolismo o Biotransformación

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. Ibuprofeno y sus metabolitos son en parte conjugados con ácido glucurónico..

Eliminación

Es 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.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

En caso de no haber deterioro renal solo hay pequeñas diferencias clínicamente insignificantes en el perfil farmacocinético y la excreción urinaria entre jóvenes y pacientes de edad avanzada.

Deterioro renal

En pacientes con deterioro renal moderado se ha notificado mayor fracción de (S)-ibuprofeno, valores superiores de área bajo la curva (AUC) para (S)-ibuprofeno, y mayor ratio enantiomérico (ABC) en comparación con pacientes sanos. En los pacientes con enfermedad renal en fase terminal que reciben hemodiálisis, la fracción media libre de ibuprofeno es aproximadamente del 3% comparado con un 1% en voluntarios sanos. Un deterioro grave de la función renal puede provocar una acumulación de los metabolitos de ibuprofeno. Se desconoce la significación de este efecto. Los metabolitos pueden eliminarse con hemodiálisis (ver sección 4.2, 4.3 y 4.4).

Deterioro hepático

La enfermedad hepática por alcohol con deterioro hepático moderado no altera significativamente los parámetros farmacocinéticos. En pacientes con cirrosis y deterioro hepático moderado (valores de la escala Child Pugh de 6-10) tratados con ibuprofeno racémico se ha observado una prolongación de 2 veces la semivida, y el ratio enantiomérico (AUC) (S/R) fue significativamente inferior en comparación con sujetos sanos lo que sugiere un deterioro de la inversión metabólica de (R)-ibuprofeno hacia la fracción activa del enantiómero (S) (ver sección 4.2, 4.3 y 4.4).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los potenciales efectos tóxicos del Ibuprofeno cuando se presenta en forma de lisina no difieren de los ya conocidos para dosis equivalentes de ibuprofeno.

En los estudios toxicológicos realizados en animales se observó que el 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 incremento en las distocias y retrasos en el parto, relacionados con la propia acción inhibidora de la síntesis de prostaglandinas de los antiinflamatorios no esteroideos.

En animales se ha observado que la administración de un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas produce un incremento de las pérdidas pre y post-implantación, así como de la mortalidad embrio-fetal. Adicionalmente se ha notificado una mayor incidencia de malformaciones varias, incluyendo malformaciones cardiovasculares en animales que tomaban un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas durante el periodo organogénico (ver sección 4.6).

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Manitol (E-421)
Aspartamo (E-951)
Glicirrizato de amonio
Sílice coloidal anhidra
Aroma Mango Firmenich 51864 AP

Aroma Cereza Negra Firmenich 54434 A7P
Citrato de sodio (E-331)

6.2 Incompatibilidades

Una vez preparada la solución no se deberá mezclar con otros medicamentos.

6.3 Periodo de validez

24 meses.

Una vez abierto el sobre, debe prepararse la solución inmediatamente según las instrucciones de uso.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Sobre termo sellado compuesto por un complejo de papel estucado, polietileno y aluminio. Envases con 20 sobres.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratorio Genové S.A.
Avinguda Carrilet, 293 - 297
08907-Hospitalet de Llobregat
Barcelona – España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Febrero 2017

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Octubre 2016

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y productos sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es>