

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ibuprofeno Apotex 40 mg/ml suspensión oral EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de suspensión oral contiene 40 mg de ibuprofeno.

#### Excipiente(s) con efecto conocido

Cada mililitro de suspensión oral contiene 500 mg de maltitol líquido (E965) y 5,79 mg de sodio.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Suspensión oral, viscosa, de color blanco o casi blanco y con olor a fresa.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Ibuprofeno Apotex está indicado en niños a partir de 3 meses, adolescentes y adultos para el:

- Tratamiento sintomático de la fiebre.
- Tratamiento sintomático del dolor leve o moderado.

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

##### *Población pediátrica*

La dosis administrada de ibuprofeno depende de la edad y del peso del niño. Por regla general, la dosis diaria recomendada es de 20 a 30 mg/kg de peso, repartida en tres o cuatro dosis individuales (ver siguiente tabla)

El intervalo entre dosis dependerá de la evolución de los síntomas, pero nunca será inferior a 4 horas.

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

A modo de orientación pueden seguirse las dosis del siguiente cuadro. Las tomas pueden repetirse cada 6-8 horas, sin exceder de la cantidad diaria que aparece en la última columna:

<b>POSOLOGÍA DE IBUPROFENO EN NIÑOS</b>			
<b>Edad/peso</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Dosificación</b>	<b>Dosis máxima al día</b>
3 a 6 meses* 5 – 7,6 kg aprox	3 veces al día	50 mg (1,25 ml)/toma	150 mg (3,75 ml)

6 – 12 meses* 7,7 - 9 kg aprox	3 a 4 veces al día	50 mg (1,25 ml)/toma	150–200 mg (3,75-5ml)
1 – 3 años* 10 – 15 kg aprox	3 a 4 veces al día	100 mg (2,5 ml)/toma	300-400 mg (7,5-10 ml)
4 – 6 años 16 – 20 kg aprox.	3 a 4 veces al día	150 mg (3,75 ml)/toma	450-600 mg (11,25-15 ml)
7 – 9 años 21 – 29 kg aprox.	3 a 4 veces al día	200 mg (5 ml)/toma	600–800 mg (15-20 ml)
10 – 12 años 30 – 40 kg aprox.	3 a 4 veces al día	300 mg (7,5 ml)/toma	900-1200 mg (22,5-30 ml)

No se recomienda el uso de este medicamento en niños menores de 3 meses o con peso inferior a 5 kg.

**Lactantes de 3 a 5 meses (a partir de 5 kg de peso):**

En lactantes de 3 a 5 meses deberá solicitarse atención médica si los síntomas empeoran o en un plazo no superior a 24 horas si los síntomas persisten.

**Niños de 6 meses a 12 años:**

En niños ( $\geq 6$  meses a  $\leq 12$  años de edad) debe consultarse al médico si es necesario administrar el medicamento más de 3 días o bien si los síntomas empeoran.

Las reacciones adversas pueden minimizarse utilizando la dosis eficaz más baja durante el tiempo más corto necesario para el control de los síntomas (ver sección 4.4).

*Adultos y adolescentes a partir de 12 años*

Se tomará una dosis de 5-10 ml (equivalente a 200-400 mg de ibuprofeno) cada 4 o 6 horas, si fuera necesario, sin exceder 1200 mg de ibuprofeno, en un periodo de 24 horas.

Debido a la cantidad de ibuprofeno que contiene este medicamento, se recomienda el uso de otras presentaciones más adecuadas para el tratamiento en adultos y adolescentes mayores de 12 años

*Pacientes de edad avanzada*

Al igual que con otros antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), deberán adoptarse precauciones en el tratamiento de estos pacientes, que por lo general son más propensos a los efectos secundarios, y que tienen más probabilidad de presentar alteraciones de la función renal, cardiovascular o hepática y de recibir la medicación concomitante (ver sección 4.4). 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. La duración del tratamiento la decidirá el médico, no suspendiéndose antes.

*Población pediátrica*

Los lactantes menores de 3 meses o con un peso corporal inferior a 5 kg no deberán tomar ibuprofeno, ya que no se dispone de información suficiente que respalde su uso en este grupo de edad.

Insuficiencia renal (ver sección 5.2)

En pacientes con alteración leve o moderada de la función renal (pacientes con insuficiencia renal grave, ver sección 4.3), no se requiere una reducción de la dosis.

Insuficiencia hepática (ver sección 5.2)

En pacientes con alteración leve o moderada de la función hepática (pacientes con insuficiencia hepática grave, ver sección 4.3), no se requiere una reducción de la dosis.

#### Forma de administración

Este medicamento se administra por vía oral. Puede administrarse directamente o bien diluido en agua. Agitar el envase antes de su utilización.

Para una dosificación exacta, los envases contienen una jeringa oral graduada de 5 ml.

La jeringa debe retirarse del frasco, desmontarse, limpiarse y secarse después de cada uso.

Para pacientes con molestias gástricas, se recomienda tomar el medicamento durante las comidas.

#### **4.3. Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad a ibuprofeno, 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),
- pacientes con hemorragia cerebrovascular u otra hemorragia activa,
- insuficiencia cardíaca grave (clase IV de la NYHA),
- insuficiencia renal grave, (filtración glomerular inferior a 30 ml/min).
- insuficiencia hepática grave,
- pacientes con diátesis hemorrágica u otros trastornos de la coagulación,
- deshidratación grave (causada por vómitos, diarrea o ingesta de líquidos insuficiente),
- durante el tercer trimestre de la gestación (ver sección 4.6).

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

Las reacciones adversas pueden minimizarse utilizando la dosis mínima eficaz durante el período más corto necesario para controlar los síntomas.

##### Se recomienda precaución en pacientes con:

- Lupus eritematoso sistémico, así como enfermedad mixta del tejido conjuntivo, debido al aumento del riesgo de meningitis aséptica (ver sección 4.8)
- Trastorno congénito del metabolismo de la porfirina (p.ej. porfiria aguda intermitente)
- Trastornos gastrointestinales y enfermedad inflamatoria intestinal crónica (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn) (ver sección 4.8)
- Antecedentes de hipertensión y/o insuficiencia cardíaca, ya que se han comunicado casos de retención de líquidos y edema asociados al tratamiento con AINE (ver sección 4.3 y sección 4.8)
- Insuficiencia renal, ya que la función renal puede deteriorarse aún más (ver sección 4.3 y sección 4.8)
- Disfunción hepática (ver sección 4.3 y sección 4.8)
- Inmediatamente después de una cirugía mayor
- Rinitis alérgica, pólipos nasales o enfermedad pulmonar obstructiva crónica, ya que tienen un mayor riesgo de presentar reacciones alérgicas, pudiendo manifestarse como crisis asmática (también conocida como asma analgésico), angioedema o urticaria
- En pacientes que presentado reacciones alérgicas a otras sustancias, ya que corren un mayor riesgo de presentar reacciones de hipersensibilidad cuando usan este producto

##### 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 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 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 cardiovasculares y cerebrovasculares

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 cardiaca 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).

#### Reacciones cutáneas graves

Se han descrito reacciones cutáneas graves, algunas mortales, incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrosis 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 en 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.

### Reacciones alérgicas

Se han observado muy raramente reacciones de hipersensibilidad aguda grave (por ejemplo shock anafiláctico). Se debe suspender el tratamiento cuando ocurran los primeros signos de reacción de hipersensibilidad después de tomar/administrar ibuprofeno e iniciarse las medidas terapéuticas necesarias, de acuerdo con los síntomas, por parte de personal especializado.

Se requiere precaución en pacientes que han padecido hipersensibilidad o reacciones alérgicas a otras sustancias, ya que podría aumentar el riesgo de reacciones de hipersensibilidad con ibuprofeno.

Se requiere precaución en pacientes que padecen alergia estacional, pólipos nasales o trastornos respiratorios obstructivos crónicos ya que existe un elevado riesgo de que les ocurran reacciones alérgicas. Estas reacciones pueden presentarse como ataques de asma, edema de Quincke o urticaria.

### Enmascaramiento de los síntomas de infecciones subyacentes

Ibuprofeno Aurovitas 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 Apotex 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.

### Insuficiencia renal y/o hepática

Ibuprofeno debe ser utilizado con precaución en pacientes con enfermedad hepática o renal y especialmente durante el tratamiento simultáneo con diuréticos, ya que debe tenerse en cuenta que la inhibición de prostaglandinas puede producir retención de líquidos y deterioro de la función renal. En caso de ser administrado en estos pacientes, la dosis de ibuprofeno debe mantenerse lo más baja posible, y vigilar regularmente la función renal.

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 puede ser un factor desencadenante del desarrollo de una insuficiencia renal.

En general el uso habitual de analgésicos, especialmente la combinación de diferentes sustancias analgésicas, puede llevar a lesiones renales duraderas, con el riesgo de insuficiencia renal (nefropatía analgésica). Tienen un alto riesgo de sufrir esta reacción, los pacientes de edad avanzada y aquellos pacientes con insuficiencia renal, fallo cardíaco, disfunción hepática, aquellos que están siendo tratados con diuréticos o con antihipertensivos (IECA). 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 hepáticos, así como aumentos significativos de la SGOT y la SGPT. En caso de producirse un aumento importante de estos parámetros, deberá suspenderse el tratamiento (ver secciones 4.2 y 4.3).

### Población pediátrica

Existe riesgo de insuficiencia renal en niños y adolescentes deshidratados.

### Uso en población 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. En los pacientes de edad avanzada pueden verse aumentadas las consecuencias de los efectos adversos.

### Otras precauciones

Los AINEs pueden enmascarar los síntomas de una infección y fiebre.

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. Se recomienda precaución cuando se administre ibuprofeno concomitantemente con anticoagulantes orales.

En la administración prolongada de ibuprofeno es preciso el control periódico de los valores hepáticos, la función renal y el hemograma.

El uso prolongado de cualquier analgésico para el tratamiento de las cefaleas puede agravarlas. Si esto ocurre o sospecha que pueda ser así, debe acudir al médico y suspender el tratamiento. En pacientes que estén tomando medicación regular contra las cefaleas y, a pesar de ello (o debido a ello) sufran dolores de cabeza frecuentes o diarios, debe sospecharse que pueden ser provocados por el uso excesivo de medicamentos.

La utilización de AINEs junto con alcohol puede aumentar algunos efectos no deseados, en especial los gastrointestinales o del sistema nervioso central.

#### **Advertencias sobre excipientes**

Este medicamento contiene maltitol líquido. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene 0,25 mmol (5,79 mg) de sodio por mililitro, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.

#### 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 (pueden aumentar).
- Con pruebas de función hepática: incremento de valores de transaminasas.

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

##### **Se debe evitar la utilización conjunta de ibuprofeno con:**

- *Otros AINEs, incluyendo los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2:* Evitar el uso concomitante de dos o más AINEs ya que esto puede aumentar el riesgo de efectos adversos (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).

##### **El ibuprofeno (al igual que otros AINEs) debe usarse con precaución en combinación con:**

- *Anticoagulantes:* Los AINEs pueden aumentar los efectos de los anticoagulantes tipo dicumarínico (ver sección 4.4).
- Los *antiagregantes plaquetarios* aumentan el riesgo de hemorragia gastrointestinal (ver sección 4.4). Los AINEs no deben combinarse con ticlopidina debido al riesgo de un efecto aditivo en la inhibición de la función plaquetaria.



- Los *Corticoesteroides* pueden también aumentar el riesgo de úlcera o sangrado gastrointestinal (ver sección 4.4)
- Los *inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina* (ISRS) pueden también aumentar el riesgo de sangrado gastrointestinal (ver sección 4.4).
- *Antihipertensivos (betabloqueantes, inhibidores de la ECA y antagonista de la angiotensina II) y diuréticos*: los AINEs pueden reducir el efecto de los diuréticos y otros antihipertensivos. En algunos pacientes con función renal alterada (por ejemplo pacientes deshidratados o pacientes de edad avanzada con función renal alterada) la co-administración de un inhibidor de la ECA o antagonistas de la angiotensina II y agentes que inhiben la ciclooxigenasa puede resultar en un mayor deterioro de la función renal, incluyendo una posible insuficiencia renal aguda, que normalmente es reversible. Por lo tanto, la combinación debe administrarse con precaución, especialmente en pacientes de edad avanzada. Los pacientes deben estar adecuadamente hidratados y debe considerarse la monitorización de la función renal al inicio del tratamiento concomitante y periódicamente después. El riesgo de efectos renales, como hiperpotasemia, puede aumentar.
- La administración concomitante de ibuprofeno y *diuréticos ahorradores de potasio* puede provocar hiperpotasemia (se recomienda vigilar los niveles plasmáticos de potasio).
- *Metotrexato*: existen datos que sugieren un posible aumento de la concentración plasmática de metotrexato. La administración de ibuprofeno en un intervalo de 24 horas antes o después de la administración de metotrexato, puede producir concentraciones elevadas de metotrexato con el consiguiente aumento de su toxicidad.
- *Hidantoínas (Fenitoína) y sulfamidas*: Los efectos tóxicos de estas sustancias podrían verse aumentados. Por lo general, con un uso correcto (máximo de 3 días) no se requiere un control de los niveles séricos de fenitoína.
- *Litio*: Los AINEs pueden incrementar los niveles plasmáticos de litio, posiblemente por reducción de su aclaramiento renal. En general, no es necesario comprobar las concentraciones plasmáticas de litio cuando el ibuprofeno se utiliza de forma correcta (máximo durante 3 días).
- *Mifepristona*: Los antiinflamatorios no esteroideos no deben administrarse en los 8-12 días posteriores a la administración de la mifepristona ya que estos pueden reducir los efectos de la misma.
- *Glucósidos cardiotónicos (Digoxina)*: Los antiinflamatorios no esteroideos pueden exacerbar la insuficiencia cardíaca, reducir la tasa de filtración glomerular (TFG) y aumentar los niveles plasmáticos de los glucósidos cardiotónicos, aumentando así el riesgo de toxicidad. El uso concomitante de ibuprofeno con los preparados de digoxina puede aumentar el nivel plasmático de la digoxina. En general, no es necesario comprobar las concentraciones plasmáticas de digoxina cuando el ibuprofeno se utiliza de forma correcta (máximo durante 3 días).
- *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 sulfinpirazona*: los medicamentos que contienen probenecid o sulfinpirazona pueden retrasar la excreción de ibuprofeno.
- *Baclofeno*: puede desarrollarse toxicidad por baclofeno después de iniciar el tratamiento con ibuprofeno.
- *Ritonavir*: puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los AINEs.

- *Antibióticos quinolonas*: los datos procedentes de estudios en animales indican que los AINE pueden aumentar el riesgo de convulsiones asociados a las quinolonas. Los pacientes que reciben AINE y quinolonas pueden tener un mayor riesgo de sufrir convulsiones.
- *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.
- *Tacrina*: La administración de ibuprofeno conjuntamente con tacrina produce potenciación de la toxicidad de la tacrina, con episodios de delirio, por posible desplazamiento de su unión a proteínas plasmáticas.
- *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*: las investigaciones clínicas han demostrado interacciones entre los AINEs y los antidiabéticos (sulfonilureas). Aunque no se han descrito hasta la fecha interacciones entre el ibuprofeno y las sulfonilureas, se recomienda un control de los valores de la glucemia como medida de precaución durante la administración concomitante.
- *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.
- *Trombolíticos*: Pueden aumentar el riesgo de hemorragia.
- *Zidovudina*: hay datos sugestivos de un aumento del riesgo de hemartrosis y hematoma en pacientes hemofílicos con VIH (+) que reciben tratamiento concomitante con zidovudina e ibuprofeno.
- *Alimentos*: La administración de ibuprofeno junto con alimentos retrasa la velocidad de absorción (ver sección 5.2).
- *Captopril*: los estudios experimentales indican que ibuprofeno inhibe el efecto de captopril sobre la excreción del sodio.
- *Colestiramina*: La administración concomitante de ibuprofeno y colestiramina puede reducir la absorción de ibuprofeno en el tracto gastrointestinal, aunque la relevancia clínica es desconocida.
- *Alcohol*: Mediante el uso concomitante de alcohol, pueden incrementarse los efectos adversos relacionados con el uso de los AINEs, especialmente los que se refieren al tracto gastrointestinal o el sistema nervioso central (ver secciones 4.4 y 4.8).

#### 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 embrio-fetal. 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.

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

Durante el primer y segundo trimestre de la gestación, no debe administrarse ibuprofeno a no ser que se considere estrictamente necesario. Si utiliza ibuprofeno 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.

### *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 (con cierre prematuro del ductus arteriosus e hipertensión pulmonar),
- disfunción renal, que puede progresar a fallo renal con oligo-hidroamniosis

Y a la madre, al final del embarazo, a:

- posible prolongación del tiempo de sangrado y efecto antiagregante, que puede producirse incluso a dosis muy bajas.
- inhibición de contracciones uterinas, que puede dar lugar a un retraso o prolongación del parto (con una tendencia mayor al sangrado en la madre y en el niño).

Consecuentemente, ibuprofeno está contraindicado durante el tercer trimestre de embarazo (ver sección 4.3).

## Lactancia

El ibuprofeno y sus metabolitos pueden pasar a la leche materna en pequeñas concentraciones. Hasta la fecha no se conocen efectos perjudiciales en los lactantes, por lo que en general no es necesario interrumpir la lactancia en tratamientos de corta duración, con la dosis recomendada para dolor y fiebre.

## Fertilidad

Hay algunos datos que indican que las sustancias que inhiben la síntesis de ciclooxigenasa/prostaglandina pueden alterar la fertilidad femenina mediante un efecto sobre la ovulación. Este efecto es reversible al suspender el tratamiento.

### **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 mientras estén tomando ibuprofeno, deberán abstenerse de conducir o manejar maquinaria. Este efecto se potencia con el consumo simultáneo de alcohol.

Si se administra una sola dosis de ibuprofeno o durante un período corto, no es necesario adoptar precauciones especiales.

#### 4.8. Reacciones adversas

La siguiente lista de reacciones adversas abarca todas las reacciones adversas de las que se tiene conocimiento en tratamiento con ibuprofeno, también en terapias a dosis altas y de larga duración en pacientes con reumatismo. Las frecuencias establecidas, que van más allá de notificaciones muy raras, hacen referencia al uso a corto plazo de dosis diarias de hasta un máximo de 1200 mg de ibuprofeno para formas farmacéuticas orales y de hasta un máximo de 1800 mg para supositorios.

Debe tenerse en cuenta que las siguientes reacciones adversas son predominantemente dosis dependientes y varían interindividualmente.

Las reacciones adversas que se observan con mayor frecuencia son de naturaleza gastrointestinal. Las reacciones adversas son en su mayoría dosis-dependientes, especialmente el riesgo de que se produzcan hemorragias gastrointestinales que depende de la dosis y la duración del tratamiento. 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, 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.

Se ha notificado edema, hipertensión, e insuficiencia cardiaca asociado al tratamiento con AINEs.

Si durante el tratamiento con ibuprofeno se presentan o empeoran los signos de infección, se recomienda acudir al médico inmediatamente. Debe ser estudiado si hay una indicación de terapia antimicrobiana/antibiótica.

En tratamientos de larga duración se debe controlar los recuentos hemáticos regularmente.

Se deben dar instrucciones al paciente de que acuda inmediatamente al médico y de que suspenda el tratamiento con ibuprofeno si experimenta alguno de los síntomas de reacciones de hipersensibilidad, que pueden ocurrir incluso durante el primer uso, pues se requiere asistencia médica inmediata.

Se deben dar instrucciones al paciente de que acuda inmediatamente al médico y de que suspenda el tratamiento con este medicamento si nota dolor intenso en la parte superior del abdomen o aparece melena o hematemesis.

#### Lista de reacciones adversas

Las reacciones adversas, como mínimo relacionadas con ibuprofeno se presentan por clase de órgano o sistema y frecuencia según la siguiente 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).
- 

Las frecuencias que se muestran a continuación, se refieren al uso a corto plazo de dosis máximas diarias de máximo 1.200 mg de ibuprofeno oral:

Clase de órgano o sistema	Frecuencia	Efecto adverso
Infecciones e infestaciones <sup>1</sup>	Muy raras	Se ha descrito la agudización de inflamaciones relacionadas con una infección (p. ej. desarrollo de una fascitis necrosante), excepcionalmente, durante una infección por varicela pueden

		producirse infecciones cutáneas graves y complicaciones en tejido blando.
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy raras	Trastornos hematopoyéticos (trombocitopenia, leucopenia, neutropenia, agranulocitosis, anemia aplásica y anemia hemolítica). Los primeros síntomas son: fiebre, dolor de garganta, úlceras superficiales en boca, síntomas pseudogripales, cansancio extremo, sangrado y hematomas de causa desconocida. En estos casos se debe avisar al paciente de que debe suspender el tratamiento con este medicamento, evitar la automedicación con analgésicos o antipiréticos y consultar con el médico.
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Reacciones de hipersensibilidad <sup>2</sup> como urticaria y prurito
	Muy raras	Reacción anafiláctica: los síntomas pueden ser hinchazón de cara, lengua y laringe, disnea, taquicardia, hipotensión (anafilaxis, angioedema o shock grave). Exacerbación del asma.
	Frecuencia no conocida	Reactividad del tracto respiratorio incluyendo asma, broncoespasmo y disnea.
Trastornos psiquiátricos	Muy raras	Reacciones de tipo psicótico, depresión.
Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuentes	Alteraciones del sistema nervioso como mareo, cefalea, insomnio, agitación, irritabilidad o cansancio.
	Muy raros	Meningitis aséptica. En la mayor parte de los casos en los que se ha notificado meningitis aséptica con ibuprofeno, el paciente sufría alguna forma de enfermedad autoinmunitaria (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.

Trastornos del oído y del laberinto	Raros	Vértigo , Acúfenos.
Trastornos cardiacos <sup>3</sup>	Muy raros	Insuficiencia cardiaca, palpitaciones y edema, infarto de miocardio
Trastornos vasculares <sup>4</sup>	Muy raros	Hipertensión, vasculitis
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Molestias gastrointestinales como dispepsia, diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal, flatulencia, estreñimiento, melena, hematemesis, hemorragia gastrointestinal
	Poco frecuente	Gastritis, úlcera duodenal úlcera gástrica, úlcera bucal, perforación gastrointestinal, exacerbación de colitis y enfermedad de Crohn (ver sección 4.4)
	Muy raros	Esofagitis y formación de estenosis intestinales de tipo diafragma, pancreatitis.
Trastornos hepatobiliares	Muy raros	Insuficiencia hepática, daño hepático, especialmente durante el tratamiento a largo plazo, insuficiencia hepática, hepatitis aguda.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Diversos exantemas cutáneos. Erupción cutánea, urticaria, prurito, púrpura (incluida la púrpura alérgica), reacción de fotosensibilidad.
	Muy raros	Reacciones ampollosas incluyendo el síndrome de Stevens Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme. Excepcionalmente pueden tener lugar infecciones cutáneas graves y complicaciones en tejido blando durante la varicela (ver también “infecciones e infestaciones” y sección 4.4)
	Frecuencia no conocida	Reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome DRESS), pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA)

Trastornos renales y urinarios	Raras	Daño de las estructuras renales (necrosis papilar) y aumento de la concentración de urea en sangre; concentraciones elevadas de ácido úrico en sangre. Nefritis intersticial, síndrome nefrótico e insuficiencia renal, fallo renal agudo, necrosis papilar (especialmente en uso prolongado) asociado a un aumento de urea.
	Muy raras	Formación de edemas, en particular en pacientes con hipertensión arterial o insuficiencia renal, síndrome nefrótico, nefritis intersticial que puede acompañarse de insuficiencia renal aguda.
Exploraciones complementarias	Raras	Disminución de los niveles de hemoglobina

*Infecciones e infestaciones:* Si existen signos de infección o estos empeoran durante el uso de ibuprofeno, se recomienda acudir al médico cuanto antes.

*Hipersensibilidad:* se han observado reacciones de hipersensibilidad tras el tratamiento con AINEs. Esto puede consistir en (a) una reacción alérgica no específica y anafilaxia, (b) reactividad del tracto respiratorio como asma, asma agravado, broncoespasmo o disnea, o (c) varias alteraciones de la piel, incluyendo erupciones de varios tipos, prurito, urticaria, purpura, angioedema y, muy raramente eritema multiforme y dermatosis (incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson, necrosis tóxica epidérmica)

*3.4 Trastornos cardiacos y vasculares:* Estudios clínicos sugieren que el uso de ibuprofeno, especialmente a dosis altas (2.400 mg/día) se puede asociar con un pequeño aumento del riesgo de acontecimientos trombóticos arteriales (por ejemplo, infarto de miocardio o ictus, ver apartado 4.4).

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

#### **4.9. Sobredosis**

Dosis de ibuprofeno superiores a 400mg/kg pueden causar síntomas de toxicidad, mientras que el riesgo de efectos tóxicos no debe excluirse con dosis por encima de 100 mg/kg.

##### *a) Síntomas de sobredosis*

La aparición de los síntomas por sobredosis se produce habitualmente en un plazo de 4 horas.

Los síntomas de sobredosis pueden incluir náuseas, vómitos, dolor abdominal o más raramente diarrea. También puede producirse nistagmo, visión borrosa, tinnitus, cefalea y hemorragia gastrointestinal. Cuando la sobredosis es mayor, se observa toxicidad en el sistema nervioso central, manifestándose en forma de vértigo, somnolencia, mareos y ocasionalmente excitación y desorientación, pérdida del conocimiento o coma. Ocasionalmente los pacientes desarrollan convulsiones. Cuando la sobredosis es grave, puede acidosis metabólica. También puede producirse hipotermia y hiperkalemia y prolongarse el tiempo de protrombina/ INR, probablemente debido a la acción de los factores coagulantes circulantes. Puede

producirse insuficiencia renal aguda, daño hepático, hipotensión, depresión respiratoria y cianosis. Es posible que se produzca exacerbación del asma en pacientes asmáticos.

#### *b) Tratamiento*

El tratamiento es sintomático y no se dispone de antídoto específico.

El tratamiento debe ser sintomático y de apoyo e incluir el mantenimiento de una vía aérea libre y el seguimiento de los signos vitales y cardiacos hasta su estabilización. El vaciado gástrico o la administración oral de carbón activado están indicados si el paciente se presenta dentro de la primera hora después de haber ingerido una cantidad potencialmente tóxica. Si el ibuprofeno ya se ha absorbido, deben administrarse sustancias alcalinas para favorecer la excreción, a través de la orina, del ibuprofeno en su forma ácida. Si aparecen convulsiones frecuentes o prolongadas, deben tratarse con diazepam o lorazepam intravenoso. Se administrarán broncodilatadores para el asma.

Para obtener información más actualizada, contacte con el Instituto Nacional de Toxicología.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Antiinflamatorios y antirreumáticos, no esteroideos; derivados del ácido propiónico.

Código ATC: M01AE01

Ibuprofeno es un compuesto no esteroideo (AINE) 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. Además, el ibuprofeno inhibe con carácter reversible la agregación plaquetaria.

La eficacia clínica del ibuprofeno se ha demostrado en el tratamiento sintomático del dolor leve a moderado, como el dolor de muelas y el de cabeza, y en el tratamiento sintomático de la fiebre.

La dosis analgésica para niños es de 7 a 10 mg/kg por dosis, con un máximo de 30 mg/kg/día. ibuprofeno en un estudio abierto mostró acción antipirética tras 15 minutos y reducción de la fiebre en niños durante 8 horas.

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).

#### Mecanismo de acción



## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

No se han llevado a cabo estudios especiales de farmacocinética en niños. Los datos de los estudios confirman que la absorción, el metabolismo y la eliminación del ibuprofeno en niños se llevan a cabo del mismo modo que en adultos.

### Absorción

El ibuprofeno administrado por vía oral es absorbido parcialmente en el estómago y después, de forma completa, en el intestino delgado. 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 tras la administración oral de una preparación farmacéutica de liberación inmediata.

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. El grado de unión a proteínas plasmáticas es del 90-99%. Su semivida plasmática es de unas 2 horas. Difunde bien 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 y sus metabolitos carecen de actividad farmacológica. El ibuprofeno y sus metabolitos son en parte conjugados con ácido glucurónico.

### Eliminación

Tras el metabolismo hepático (hidroxilación, carboxilación, conjugación), los metabolitos farmacológicamente inactivos se eliminan de forma completa (se considera total al cabo de 24h), principalmente por vía renal (90%) así como por vía biliar y un 10% aproximadamente se elimina de forma inalterada. La semivida de eliminación, sea en pacientes sanos o con trastornos hepáticos o renales, es de 1,8 a 3,5 horas, con una unión a proteínas plasmáticas de aproximadamente un 99%.

### **Insuficiencia renal**

Como el ibuprofeno y sus metabolitos son eliminados principalmente por los riñones, los pacientes con grados diversos de insuficiencia renal pueden mostrar alteraciones en la farmacocinética del fármaco. En el caso de pacientes con insuficiencia renal, se ha comunicado una disminución de la unión a proteínas, un aumento de los niveles plasmáticos en el caso del ibuprofeno total y (S)-ibuprofeno no unido, valores más altos del AUC para (S)-ibuprofeno y aumento de los cocientes del AUC para los enantiómeros (S/R) en comparación con los controles sanos. En pacientes con nefropatía terminal que recibían diálisis, la fracción libre media de ibuprofeno era aproximadamente del 3% en comparación con el 1% en voluntarios sanos. Una insuficiencia renal grave puede ocasionar la acumulación de metabolitos de ibuprofeno. Se desconoce la significación de este efecto. Los metabolitos se pueden eliminar mediante hemodiálisis (ver también la sección 4.3).

### **Insuficiencia hepática**

La hepatopatía alcohólica con insuficiencia hepática leve o moderada no alteraba sustancialmente los parámetros farmacocinéticos. La hepatopatía puede alterar las propiedades cinéticas relativas al destino del fármaco. En pacientes cirróticos con insuficiencia hepática moderada (puntuación Child Pugh entre 6 y 10), la semivida se duplicaba por término medio y el cociente del AUC para los enantiómeros (S/R) era significativamente menor en comparación con controles sanos, lo que indicaba una alteración de la inversión metabólica de (R)-ibuprofeno al enantiómero (S) activo (ver también sección 4.3).

### 5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

La toxicidad tras el tratamiento prolongado y a corto plazo con dosis múltiples de ibuprofeno en experimentos en animales se manifestó principalmente en forma de lesiones y úlceras en el tubo digestivo. Los estudios *in vitro* e *in vivo* no proporcionaron datos clínicamente relevantes sugestivos de un potencial mutagénico de ibuprofeno. En estudios en ratas y ratones, no se constataron signos de efectos carcinogénicos del ibuprofeno.

Ibuprofeno inhibía la ovulación en conejos y originó trastornos de implantación en diversas especies animales (conejo, rata, ratón). Los estudios experimentales en ratas y conejos han demostrado que el ibuprofeno atraviesa la placenta. Después de la administración de dosis maternotóxicas, se producía un aumento de la incidencia de malformaciones (comunicación interventricular) en las crías de ratas.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1. Lista de excipientes

Benzoato sódico (E-211)

Ácido cítrico anhidro

Citrato sódico

Sacarina sódica (E-954)

Cloruro sódico

Hipromelosa

Goma xantana,

Maltitol líquido (E-965)

Taumatina (E-957)

Aroma de fresa

Glicerol (E-422)

Agua purificada.

### 6.2. Incompatibilidades

No procede.

### 6.3. Periodo de validez

3 años.

Una vez abierto: 6 meses.

### 6.4. Precauciones especiales de conservación

No se requieren condiciones especiales de conservación.

Una vez abierto el envase conservar por debajo de 30°C.

### 6.5. Naturaleza y contenido del envase

Frasco de PET color topacio, provisto de cierre de seguridad para niños, fabricado en polietileno.

Contiene una jeringa graduada de 5 ml con cilindro de polipropileno y pistón de polietileno.

Frasco con 150 ml de suspensión oral.

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

Ninguna especial.

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

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

Apotex Europe B.V.  
Archimedesweg 2,  
2333 CN Leiden  
Países Bajos

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

81.974

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

Abril 2017

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

Noviembre 2020