FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ibuprofeno/Cafeína Hermes Pharma 400 mg/100 mg granulado recubierto

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada sobre contiene 400 mg de ibuprofeno y 100 mg de cafeína.

Excipiente(s) con efecto conocido
Cada sobre contiene 300 mg de maltitol y 0,2 mg de sorbitol.
Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Granulado recubierto
Gránulos de color blanco o casi blanco.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Ibuprofeno/Cafeína Hermes Pharma está indicado en adultos para el tratamiento sintomático a corto plazo del dolor agudo moderado, como dolor dental o dolor de cabeza (ver sección 5.1).

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Para el dolor agudo moderado, se recomienda una única administración de un sobre (400 mg de ibuprofeno y 100 mg de cafeína). La dosis puede repetirse después de 6-8 horas, sin exceder una dosis diaria máxima de 1.200 mg de ibuprofeno y 300 mg de cafeína (3 sobres al día). La duración del tratamiento no debe superar los 3 días.

El uso de este medicamento no se recomienda en afecciones que cursan con dolor leve ni cuando la duración del tratamiento exceda los 3 días. Debe considerarse el tratamiento con un solo principio activo en la dosis eficaz más baja, p.ej.ibuprofeno 200 mg.

Solo para uso a corto plazo.

Los efectos adversos pueden minimizarse utilizando la dosis eficaz más baja durante el menor tiempo necesario para controlar los síntomas (ver sección 4.4).

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada
No se han realizado estudios clínicos en personas de edad avanzada, por lo tanto, no se pueden dar recomendaciones posológicas especiales. Dado que los pacientes de edad avanzada presentan un mayor riesgo de sufrir reacciones adversas a los AINE y/o a la cafeína (ver sección 4.4), se recomienda una estrecha supervisión de este grupo de pacientes.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Insuficiencia renal
No se requiere un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada; sin embargo, debe procederse con precaución (ver sección 4.4). (Para pacientes con insuficiencia renal grave, ver sección 4.3).

Insuficiencia hepática
No se requiere un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada; sin embargo, debe procederse con precaución (ver sección 4.4). (Para pacientes con disfunción hepática grave, ver sección 4.3).

Población pediátrica
No se ha establecido la seguridad y eficacia de este medicamento en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

Vía oral.
Los gránulos se toman sin líquido. Puede humedecerse la boca con agua para facilitar la deglución.
Se recomienda que los pacientes con el estómago sensible tomen este medicamento con las comidas.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Antecedentes de reacciones de hipersensibilidad (p. ej., broncoespasmo, asma, rinitis, angioedema o urticaria) asociadas con la toma de ácido acetilsalicílico u otros medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE).
- Trastornos hematopoyéticos idiopáticos.
- Úlcera péptica/sangrado activo o antecedentes de úlcera péptica/ sangrado existente o recurrente (dos o más episodios distintos de ulceración o sangrado confirmados).
- Antecedentes de sangrado o perforación gastrointestinal relacionada con tratamientos previos con AINE.
- Hemorragia cerebrovascular u otra hemorragia activa.
- Insuficiencia cardiaca grave (clase IV de la NYHA).
- Insuficiencia hepática grave, insuficiencia renal grave.
- Tercer trimestre del embarazo (ver sección 4.6).
- Deshidratación grave (causada por vómitos, diarrea o ingesta insuficiente de líquidos).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Los efectos adversos pueden minimizarse utilizando la dosis mínima eficaz durante el menor tiempo necesario para aliviar los síntomas (ver los riesgos gastrointestinales y cardiovasculares más abajo).

Se requiere precaución en pacientes con ciertas afecciones que pueden empeorar:
- lupus eritematoso sistémico y enfermedad mixta del tejido conectivo - riesgo aumentado de meningitis aséptica (ver sección 4.8).
- trastornos congénitos del metabolismo de las porfirinas (p. ej., porfiria intermitente aguda).
- trastornos gastrointestinales y enfermedad intestinal inflamatoria crónica (p. ej., colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn) (ver sección 4.8).
- hipertensión y/o insuficiencia cardiaca, ya que la función renal puede deteriorarse (ver sección 4.8).
- insuficiencia renal (ver sección 4.8).
- disfunción hepática (ver sección 4.8).
- inmediatamente después de una cirugía mayor.
- pacientes con predisposición alérgica a otras sustancias, ya que pueden ser susceptibles de desarrollar también reacciones de hipersensibilidad frente al ibuprofeno.
- pacientes con rinitis alérgica estacional, pólipos nasales o trastornos respiratorios obstructivos crónicos, ya que presentan un mayor riesgo de reacciones alérgicas. Estas pueden manifestarse como ataques de asma (llamado “asma inducida por analgésicos”), edema de Quincke o urticaria.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Efectos gastrointestinales (GI)
El uso concomitante de este medicamento con AINE, incluidos los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2, aumenta el riesgo de reacciones adversas (ver sección 4.5) y debe evitarse.

Se han notificado hemorragia gastrointestinal, ulceración o perforación, que pueden ser mortales, con todos los AINE en cualquier momento del tratamiento, con o sin síntomas de advertencia o antecedentes de acontecimientos GI.

Si un paciente en tratamiento con ibuprofeno presenta un sangrado o una úlcera GI, se recomienda retirar el tratamiento.

El riesgo de hemorragia, ulceración o perforación gastrointestinal es mayor con dosis crecientes de AINE, en pacientes con antecedentes de úlcera especialmente si hubo complicaciones con hemorragia o perforación, y en los pacientes de edad avanzada. Estos pacientes deben iniciar el tratamiento con la menor dosis disponible. Debe considerarse la terapia combinada con medicamentos protectores (p. ej., misoprostol o inhibidores de la bomba de protones) para estos pacientes, y también para aquellos que requieran ácido acetilsalicílico a dosis bajas o medicamentos que puedan aumentar el riesgo GI (ver sección 4.5).

Se debe indicar al paciente que suspenda el tratamiento y consulte inmediatamente a un médico si aparece dolor intenso en la parte superior del abdomen, melenas o hematemesis. Los pacientes con antecedentes de toxicidad gastrointestinal, especialmente los ancianos, deben ser advertidos de notificar sobre cualquier síntoma abdominal inusual (especialmente hemorragia gastrointestinal), en particular en las fases iniciales del tratamiento.

Debe tenerse precaución en pacientes que reciban simultáneamente medicamentos que puedan aumentar el riesgo de ulceración o sangrado, por ejemplo, corticosteroides orales, anticoagulantes como warfarina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o antiagregantes plaquetarios como el ácido acetilsalicílico (ver sección 4.5).

Los AINE deben administrarse con precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad gastrointestinal (p. ej., colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn), ya que su condición puede agravarse (ver sección 4.8).

Reacciones cutáneas adversas graves (RCAG)
Se han notificado reacciones cutáneas adversas graves (RCAG**)**, incluyendo dermatitis exfoliativa, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson (SJS), necrólisis epidérmica tóxica (NET), reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome DRESS), y pustulosis exantemática aguda generalizada (PEGA), que pueden poner en peligro la vida o ser mortales, en asociación con el uso de AINE (ver sección 4.8). La mayoría de estas reacciones se produjeron durante el primer mes de tratamiento. Ante la primera aparición de erupción cutánea, lesiones en las mucosas o cualquier otro signo de hipersensibilidad, deberá interrumpirse el tratamiento.

De forma excepcional, la varicela puede asociarse al inicio de complicaciones infecciosas graves de la piel y de los tejidos blandos. Se aconseja evitar el uso de ibuprofeno en caso de varicela.

Exantema fijo medicamentoso y exantema fijo medicamentoso bulloso generalizado
Se han notificado casos de exantema fijo medicamentoso (EFM) incluyendo exantema fijo medicamentoso bulloso generalizado (EFMBG), con el uso de ibuprofeno. El ibuprofeno está contraindicado en pacientes con antecedentes de EFM o EFMBG relacionados con este fármaco.

Enmascaramiento de síntomas de infecciones subyacentes
El ibuprofeno puede enmascarar los síntomas de infección, lo que puede retrasar el inicio del tratamiento adecuado y, por ello, a un empeoramiento de la evolución de la infección.
Esto se ha observado en casos de neumonía bacteriana extrahospitalaria y en las complicaciones bacterianas de la varicela. Cuando se administre este medicamento para el alivio del dolor asociado a una infección, se recomienda su monitorización. En entornos no hospitalarios, el paciente debe consultar a un médico si los síntomas persisten o empeoran.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Efectos cardiovasculares y cerebrovasculares
Se requiere precaución antes de iniciar el tratamiento en pacientes con antecedentes de hipertensión y/o insuficiencia cardiaca, ya que se han notificado retención de líquidos, hipertensión y edema en asociación con el tratamiento con AINE.

Los estudios clínicos sugieren que el uso de ibuprofeno, especialmente a dosis altas (2.400 mg/día), puede estar asociado con un pequeño aumento del riesgo de acontecimientos trombóticos arteriales (como infarto de miocardio o ictus). En general, los estudios epidemiológicos no sugieren que el ibuprofeno a dosis bajas (p. ej., 1.200 mg/día) esté asociado a un aumento del riesgo de acontecimientos trombóticos arteriales.

Los pacientes con hipertensión no controlada, insuficiencia cardiaca congestiva (NYHA clase II–III), cardiopatía isquémica confirmada, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebrovascular solo deben ser tratados con ibuprofeno después de una minuciosa valoración, y se deben evitar las dosis altas (2.400 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 (2.400 mg/día).

Se han notificado casos de síndrome de Kounis en pacientes tratados con ibuprofeno. El síndrome de Kounis se ha definido como los síntomas cardiovasculares secundarios a una reacción alérgica o de hipersensibilidad asociada a la constricción de las arterias coronarias y que puede desembocar en un infarto de miocardio.

Hipersensibilidad
Las reacciones agudas graves de hipersensibilidad (p. ej., shock anafiláctico) se observan muy raramente. Ante los primeros signos de reacción de hipersensibilidad (p. ej., edema facial, angioedema, disnea, taquicardia, descenso de la presión arterial, shock anafiláctico) después de tomar este medicamento, debe interrumpirse el tratamiento inmediatamente. Se debe aconsejar al paciente que busque atención médica inmediata.

Efectos sobre los parámetros hepáticos, renales y sanguíneos
El ibuprofeno puede inhibir temporalmente la función trombocítica (agregación plaquetaria). Por ello, los pacientes con trastornos plaquetarios deben tener un seguimiento.

En caso de tratamiento prolongado con ibuprofeno, debe realizarse un control regular de parámetros hepáticos, renales y hemáticos. Los primeros signos de trastornos hematopoyéticos pueden incluir: fiebre, dolor de garganta, heridas superficiales en la boca, síntomas gripales, cansancio intenso, sangrado nasal y cutáneo.

En términos generales, el consumo habitual de analgésicos, especialmente cuando se combinan varios principios activos para el alivio del dolor, puede producir daño renal permanente con riesgo de insuficiencia renal (nefropatía analgésica). Este riesgo puede aumentar durante el esfuerzo físico asociado con pérdida de sales y deshidratación, por lo que debe evitarse.

Uso prolongado de analgésicos
El uso prolongado de cualquier tipo de analgésico para el tratamiento de cefaleas puede empeorarlas. Si se experimenta o se sospecha esta situación, debe interrumpirse el tratamiento. El diagnóstico de cefalea por abuso de medicación debe considerarse en pacientes que presentan cefaleas frecuentes o diarias a pesar del uso regular (o debido al uso regular) de medicamentos para la cefalea.

Consumo concomitante de alcohol
El consumo concomitante de alcohol puede aumentar los efectos adversos relacionados con el principio activo, especialmente aquellos que afectan al tracto gastrointestinal o al sistema nervioso central, que pueden verse incrementadas por el uso de AINE.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Efectos oftálmicos
Los pacientes que presenten trastornos o síntomas oculares durante el tratamiento con ibuprofeno deben interrumpir la terapia y someterse a exámenes oftalmológicos.

Cafeína
Debe evitarse el consumo excesivo de cafeína (p. ej., café, té, alimentos, otros medicamentos y bebidas con cafeína) mientras se toma este medicamento (ver sección 4.9).

Se requiere especial precaución al utilizar cafeína en pacientes con hipertiroidismo (riesgo de efectos adversos de la cafeína) o arritmias.

Poblaciones especiales
Los pacientes de edad avanzada presentan un mayor riesgo de sufrir reacciones adversas a los AINE, especialmente sangrado y perforación gastrointestinal, que pueden ser mortales.

En las fases iniciales del tratamiento, se requiere una monitorización de la diuresis y de la función renal en pacientes con insuficiencia cardiaca, renal o hepática crónica, pacientes tratados con diuréticos, pacientes hipovolémicos o que han sufrido una cirugía mayor y en particular pacientes de edad avanzada.

Excipientes
Este medicamento contiene maltitol. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF) no deben tomar este medicamento.
Este medicamento contiene 0,2 mg de sorbitol por sobre.
Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por sobre; esto es, esencialmente "exento de sodio".

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Uso concominante de ibuprofeno con	**Posibles efectos**
Otros AINE, incluidos salicilatos	La administración concomitante de varios AINE puede aumentar el riesgo de úlceras y sangrado gastrointestinales debido a un efecto sinérgico. Por lo tanto, debe evitarse el uso concomitante de ibuprofeno con otros AINE (ver sección 4.4).
Digoxina	El uso concomitante de ibuprofeno con medicamentos que contienen digoxina puede aumentar los niveles séricos de estos medicamentos. No es necesario controlar los niveles séricos de digoxina si se utiliza según lo recomendado (máximo 3 días).
Corticoesteroides	Los corticoesteroides pueden aumentar el riesgo de reacciones adversas, especialmente las del tracto gastrointestinal (p. ej., úlceras o sangrado gastrointestinal) (ver sección 4.4).
Antiagregantes plaquetarios	Aumento del riesgo de hemorragia gastrointestinal (ver sección 4.4).
Ácido acetilsalicílico	Por lo general, no se recomienda la administración concomitante de ibuprofeno y ácido acetilsalicílico debido al posible aumento de las reacciones adversas. Los datos experimentales sugieren que el ibuprofeno puede inhibir de manera competitiva el efecto de las dosis

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

	bajas de ácido acetilsalicílico sobre la agregación plaquetaria cuando ambos se administran concomitantemente. Aunque existen incertidumbres respecto a la extrapolación de estos datos a la situación clínica, no puede excluirse la posibilidad de que el uso regular y a largo plazo de ibuprofeno reduzca el efecto cardioprotector de las dosis bajas de ácido acetilsalicílico. No se considera probable que el uso ocasional de ibuprofeno produzca un efecto clínicamente relevante (ver sección 5.1).
Anticoagulantes	Los AINE pueden potenciar el efecto de los anticoagulantes (ver sección 4.4).
Fenitoína	El uso concomitante de ibuprofeno con medicamentos que contienen fenitoína puede aumentar los niveles séricos de estos medicamentos. No es necesario controlar los niveles séricos de fenitoína si se utiliza según lo recomendado (máximo 3 días).
Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)	Aumenta el riesgo de sangrado gastrointestinal (ver sección 4.4).
Litio	El uso concomitante de ibuprofeno con medicamentos que contienen litio puede aumentar los niveles séricos de estos medicamentos. No es necesario controlar los niveles séricos de litio si se utiliza según lo recomendado (máximo 3 días).
Probenecid y sulfinpirazona	Los medicamentos que contienen probenecid o sulfinpirazona pueden retrasar la excreción de ibuprofeno.
Diuréticos, inhibidores de la ECA, betabloquantes y antagonistas de la angiotensina II	Los AINE pueden reducir el efecto de los diuréticos y otros medicamentos antihipertensivos. En algunos pacientes con disfunción renal (p. ej., pacientes deshidratados o pacientes de edad avanzada con insuficiencia renal), la administración concomitante de un inhibidor de la ECA, betabloqueante o antagonistas de la angiotensina-II junto con medicamentos que inhiben la ciclooxigenasa puede resultar en un deterioro adicional de la función renal, incluida una posible insuficiencia renal aguda, que suele ser reversible. Por lo tanto, la combinación debe administrarse con precaución, especialmente en pacientes de edad avanzada. Los pacientes deben estar adecuadamente hidratados y se debe considerarse la monitorización de la función renal tras iniciar la terapia concomitante y de forma periódica a partir de entonces.
Diuréticos ahorradores de potasio	La administración concomitante de ibuprofeno y diuréticos ahorradores de potasio puede producir hiperpotasemia. Se recomienda analizar los niveles séricos de potasio.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Metotrexato	La administración de ibuprofeno dentro de las 24 horas anteriores o posteriores a la administración de metotrexato puede producir un aumento de las concentraciones de metotrexato y un incremento de su toxicidad.
Ciclosporina	El riesgo de un efecto nefrotóxico debido a ciclosporina aumenta con la administración concomitante de determinados antiinflamatorios no esteroideos. Este efecto también puede ser relevante para la combinación de ciclosporina con ibuprofeno.
Tacrólimus	El riesgo de toxicidad renal aumenta si ambos fármacos se administran conjuntamente.
Zidovudina	Existe evidencia de un mayor riesgo de hemartrosis y hematomas en los pacientes hemofílicos con VIH (+) que reciben tratamiento concomitante con zidovudina e ibuprofeno.
Sulfonilureas	Las investigaciones clínicas han mostrado interacciones entre los antiinflamatorios no esteroideos y los antidiabéticos (sulfonilureas). Aunque hasta la fecha no se han descrito interacciones entre ibuprofeno y sulfonilureas, se recomienda comprobar los valores de glucosa en sangre en caso de administración concomitante.
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.
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 (2400mg/día) de ibuprofeno tanto con voriconazol como con fluconazol.
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 esta.
Ginkgo biloba	Puede aumentar el riesgo de sangrado con los AINEs.

Uso concomitante de cafeína con	**Posibles efectos**
Barbitúricos, antihistamínicos y otros medicamentos con efecto sedante	La cafeína antagoniza los efectos sedantes.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Barbitúricos y tabaco	Estos aumentan el metabolismo hepático de la cafeína.
Simpaticomiméticos, tiroxina y otros fármacos con efecto taquicárdico	La administración concomitante puede producir taquicardia.
Anticonceptivos orales, cimetidina, fluvoxamina y disulfiram	La administración concomitante reduce el metabolismo de la cafeína en el hígado.
Teofilina	La cafeína reduce la excreción de teofilina.
Antibióticos quinolonas	Su administración conjunta puede retrasar la eliminación de cafeína.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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

En animales, se ha demostrado que la administración de un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas produce un aumento de las pérdidas antes y después de la implantación y la letalidad embriofetal. Además, se ha informado un aumento de la incidencia de diversas malformaciones, incluida la cardiovascular, en animales tratados con un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas durante el periodo de organogénesis.

A partir de la semana 20 de embarazo, el uso del medicamento puede provocar oligohidramnios como consecuencia de una disfunción renal del feto. Esto puede ocurrir poco después del inicio del tratamiento y suele ser reversible al suspenderlo. Además, se han notificado casos de constricción del conducto arterioso tras el tratamiento en el segundo trimestre, la mayoría de los cuales se resolvieron después de la interrupción del tratamiento. Por lo tanto, durante el primer y segundo trimestre del embarazo, no se recomienda administrar ibuprofeno a menos que sea claramente necesario. Si una mujer utiliza ibuprofeno mientras está intentando concebir o durante el primer y segundo trimestre del embarazo, la dosis se debe ser la mínima posible y el tratamiento, lo más breve posible. Tras la exposición al ibuprofeno durante varios días a partir de la semana gestacional 20, debe considerarse un seguimiento prenatal para detectar oligohidramnios y constricción del conducto arterioso. Si se detecta oligohidramnios o constricción del conducto arterioso, se debe interrumpir la administración del medicamento.

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

- toxicidad cardiopulmonar (constricción/cierre prematuro del conducto arterioso e hipertensión pulmonar)
- disfunción renal (ver arriba)

Y, al final del embarazo, pueden exponer a la madre y al neonato a lo siguiente:

- posible prolongación del tiempo de sangrado, un efecto antiagregante que puede ocurrir incluso a dosis muy bajas
- inhibición de las contracciones uterinas que provocan un trabajo de parto retrasado o prolongado.

Por tanto, este medicamento está contraindicado durante el tercer trimestre del embarazo (ver sección 4.3).

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Existe evidencia de que la ingesta prolongada de grandes cantidades de cafeína puede provocar aborto espontáneo o parto prematuro en mujeres embarazadas. Los estudios no clínicos han mostrado toxicidad reproductiva a dosis muy elevadas.

Lactancia
Ibuprofeno y sus metabolitos pueden pasar en concentraciones muy bajas a la leche materna. No se conocen hasta la fecha efectos perjudiciales en lactantes. Por lo tanto, para un tratamiento de corta duración con la dosis recomendada (véase sección 4.2), generalmente no sería necesario interrumpir la lactancia.

La cafeína se excreta en la leche materna y puede influir en el estado y el comportamiento del lactante.
Se han notificado casos de irritabilidad y alteraciones del patrón de sueño en lactantes.
Este medicamento solo deberá utilizarse en mujeres en periodo de lactancia cuando sea claramente necesario.

Fertilidad
Existe evidencia limitada de que los medicamentos que inhiben la síntesis de ciclooxigenasa/prostaglandina pueden afectar la fertilidad femenina por un efecto sobre la ovulación. Este efecto se revierte al cesar la administración del medicamento.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Dado que pueden producirse efectos indeseados sobre el sistema nervioso central, como somnolencia, mareo y alteraciones visuales, tras el uso de este medicamento a dosis elevadas, la capacidad de reacción, así como la de conducir y utilizar máquinas, puede verse deteriorada en casos aislados. Esta situación se acentúa en combinación con alcohol.

AGENCIA ESPAÑOLA DE
MEDICAMENTOS Y
PRODUCTOS SANITARIOS

4.8. Reacciones adversas

La siguiente lista de reacciones adversas incluye todas aquellas que pueden aparecer durante el tratamiento con ibuprofeno, incluidas las observadas en terapias a largo plazo y a dosis elevadas en pacientes con enfermedades reumáticas.

Debe tenerse en cuenta que la aparición de estas reacciones adversas es en su mayoría de veces dependiente de la dosis y presenta variabilidad interindividual.

Resumen del perfil de seguridad
Las reacciones adversas que se observan con mayor frecuencia en los medicamentos que contienen ibuprofeno son de tipo gastrointestinal. Pueden producirse úlceras pépticas, perforación o sangrado gastrointestinal, en algunos casos mortales, especialmente en los pacientes de edad avanzada (ver sección 4.4). También se han notificado tras la administración náuseas, vómitos, diarrea, flatulencia, estreñimiento, dispepsia, dolor abdominal, melena, hematemesis, estomatitis ulcerosa, así como exacerbación de la colitis y de la enfermedad de Crohn (ver sección 4.4). Menos frecuentemente se ha observado la aparición de gastritis. En particular, el riesgo de sangrado gastrointestinal es dependiente del intervalo de dosis y de la duración del tratamiento.

Se han notificado casos de edema, hipertensión e insuficiencia cardiaca en relación con el tratamiento con AINEs.

Los estudios clínicos sugieren que el uso de ibuprofeno, particularmente a dosis altas (2.400 mg/día), puede estar asociado con un pequeño aumento del riesgo de eventos trombóticos arteriales (p.ej., infarto de miocardio o ictus) (ver sección 4.4).

En un estudio clínico que investigó el efecto de la combinación a dosis fija de ibuprofeno/cafeína sobre el dolor tras la extracción de molares, se notificó una frecuencia de osteítis alveolar del 2,8% y de estomatitis aftosa del 1,4%.

Se debe informar a los pacientes de que deben interrumpir el tratamiento de inmediato y consultar a un médico si experimentan una reacción adversa grave al medicamento.

Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas que se enumeran a continuación se clasifican utilizando la siguiente convención de frecuencias: muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100), raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000), muy raras (< 1/10.000) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación de órganos del sistema	**Frecuencias**	**Reacciones adversas**
Infecciones e infestaciones	Muy raras	Exacerbación de la inflamación relacionada con la infección (p.ej., desarrollo de fascitis necrotizante)[2]. Síntomas de meningitis aséptica (rigidez cervical, cefalea, náuseas, vómitos, fiebre o desorientación), particularmente en pacientes con enfermedades autoinmunes preexistentes (LES, enfermedad mixta del tejido conjuntivo)[2].
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy raras	Trastornos hematopoyéticos (anemia, leucopenia, trombocitopenia, pancitopenia, agranulocitosis)[2]
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Reacciones de hipersensibilidad con erupciones cutáneas y picor, y crisis asmáticas (con caída de la presión arterial)[2].
	Muy raras	Reacciones severas de hipersensibilidad, cuyos signos pueden incluir: edema facial, angioedema, disnea, taquicardia, caída de la presión arterial, shock

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

		anafiláctico[2].
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuentes	Reacciones psicóticas[1,2].
	Muy raras	Depresión[2].
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Mareo[1,2], insomnio[1,2,3] cefalea[4].
	Poco Frecuentes	Trastornos del sistema nervioso central como agitación[2], irritabilidad[2] o cansancio.
	Frecuencia no conocida	Temblores[3].
Trastornos oculares	Poco frecuentes	Alteraciones visuales[2]. En este caso, se debe interrumpir el uso de este medicamento y realizar una exploración oftalmológica.
Trastornos del oído y del laberinto	Muy Raros	Acúfenos[2], pérdida de audición[2].
Trastornos cardiacos	Poco recuentes	Palpitaciones[1,2].
	Muy raras	Insuficiencia cardíaca[2], infarto de miocardio[2].
	Frecuencia no conocida	Taquicardia[3], síndrome de Kounis.
Trastornos vasculares	Muy raras	Hipertensión arterial[2], vasculitis.
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Molestias gastrointestinales[2,3] como pirosis[2], dolor abdominal[2], náuseas[1,2], vómitos[2], flatulencia[2], diarrea[2], estreñimiento[2] sangrado gastrointestinal menor que en raras ocasiones puede conducir a anemia[2].
	Poco frecuentes	Úlceras gastrointestinales, potencialmente acompañadas de hemorragia y/o perforación; melenas, hematemesis, estomatitis ulcerosa, exacerbación de colitis y enfermedad de Crohn, gastritis (ver sección 4.4)[2].
	Muy raras	Esofagitis[2], pancreatitis[2], estenosis intestinal similar a un diafragma[2].
Trastornos hepatobiliares	Muy raras	Disfunción hepática, daño hepático, particularmente en tratamiento a largo plazo, insuficiencia hepática, hepatitis aguda[2].
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy raras	Reacciones cutáneas adversas graves (RCAG**)** (incluidos eritemas multiformes, dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica), alopecia, infecciones cutáneas graves, complicaciones en tejidos blandos en infección por varicela[2].
	Frecuencia no conocida	Pustulosis exantemática generalizada aguda generalizada (PEGA), reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome DRESS), erupción fija

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

		medicamentosa (incluida la erupción fija medicamentosa bullosa generalizada) y reacciones de fotosensibilidad.
Trastornos renales y urinarios	Raras	Daño al tejido renal (necrosis papilar),hiperuricemia y elevación de la concentracione de urea en sangre[2].
	Muy raras	Edemas (en particular en pacientes con hipertensión arterial o insuficiencia renal), síndrome nefrótico, nefritis intersticial, insuficiencia renal aguda[2].
[1] Reacciones adversas identificadas observadas en los estudios clínicos con la terapia combinada de ibuprofeno y cafeína. [2] Reacciones adversas identificadas de ibuprofeno de acuerdo con el RCP de ibuprofeno de la UE. [3] Reacciones adversas identificadas de la cafeína, basadas en la experiencia con otros medicamentos de combinación que contienen cafeína. [4] Basado en un estudio clínico con 282 pacientes.		

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

Ibuprofeno
Los síntomas de sobredosis pueden incluir náuseas, vómitos, dolor abdominal o, más raramente, diarrea. También pueden aparecer nistagmo, visión borrosa, acúfenos, cefalea y hemorragia gastrointestinal. En los casos de intoxicación más grave, la toxicidad afecta al sistema nervioso central, manifestándose como vértigo, somnolencia, a veces agitación, pérdida de conciencia o coma. Ocasionalmente pueden producirse convulsiones. El uso prolongado a dosis superiores a las recomendadas o la sobredosis puede dar lugar a acidosis tubular renal e hipopotasemia. En intoxicaciones graves puede aparecer acidosis metabólica. También pueden producirse hipotermia e hiperpotasemia. Puede aparecer insuficiencia renal aguda, daño hepático, hipotensión, depresión respiratoria y cianosis. En pacientes asmáticos es posible la exacerbación del asma.

No existe un antídoto específico.

Cafeína
Los síntomas de toxicidad pueden aparecer con dosis elevadas de cafeína (250-500 mg) o superiores si la dosis se toma en un intervalo corto de tiempo.

Los síntomas iniciales en la intoxicación aguda por cafeína suelen ser temblores e inquietud. A estos les siguen náuseas, vómitos, taquicardia y confusión. En los casos de intoxicación grave pueden producirse delirio, convulsiones, taquiarritmias supraventriculares y ventriculares, hipopotasemia e hiperglucemia.

Medidas terapéuticas en sobredosis
El tratamiento debe ser sintomático y complementario e incluir el mantenimiento de las vías respiratorias despejadas y monitorización de los signos vitales y cardíacos hasta que se estabilicen. Se debe considerar la administración oral de carbón activado si el paciente acude a consulta en el plazo de 1 hora tras la ingestión de una cantidad potencialmente tóxica o hacer un lavado gástrico.

Los síntomas del SNC y las convulsiones pueden tratarse con benzodiazepinas; las taquiarritmias supraventriculares pueden controlarse mediante betabloqueantes, como propranolol, administrado por vía intravenosa.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antiinflamatorios y antirreumáticos no esteroideos; derivados del ácido propiónico, código ATC: M01AE51.

Mecanismo de acción

Ibuprofeno
El ibuprofeno es un medicamento antiinflamatorio no esteroideo (AINE) que, en modelos animales convencionales para el estudio de la respuesta inflamatoria, ha demostrado ser eficaz mediante la inhibición de la síntesis de prostaglandinas.

Cafeína
La cafeína es una metilxantina que ejerce efectos analgésicos principalmente mediante el antagonismo de los receptores de adenosina y la inhibición de la síntesis de prostaglandinas.

Efectos farmacodinámicos

Ibuprofeno
En humanos, el ibuprofeno reduce el dolor inflamatorio, la inflamación y la fiebre. Además, el ibuprofeno inhibe de forma reversible la agregación plaquetaria inducida por ADP y colágeno.

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 administración 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 las dosis bajas de ácido acetilsalicílico no puede excluirse. No se considera probable que el uso ocasional de ibuprofeno produzca un efecto clínicamente relevante (ver sección 4.5).

Cafeína
La cafeína es un estimulante leve y se utiliza como coadyuvante analgésico.

Eficacia clínica y seguridad
El beneficio de esta combinación de ibuprofeno/cafeína se ha establecido en pacientes con dolor dental agudo como modelo de dolor somático. El efecto puede ser cuantitativamente diferente según el tipo de dolor (por ejemplo, no se ha establecido un beneficio para el dolor lumbar agudo ni para el dolor de cuello).

En un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado, que incluyó a 562 pacientes con dolor agudo moderado a intenso tras extracción dental, se investigó la combinación de 400 mg de ibuprofeno y 100 mg de cafeína. Los pacientes tratados con la combinación mostraron una reducción de la intensidad del dolor estadísticamente significativa y clínicamente relevante (≥ 1 en la escala de valoración numérica, [EVN]) en comparación con ibuprofeno solo durante el intervalo de 0,5 a 2 horas. Hasta cuatro horas después de la administración, los resultados siguieron siendo estadísticamente significativos, aunque la diferencia media de intensidad del dolor fue inferior a 1 en la EVN.

La combinación de ibuprofeno y cafeína mostró un tiempo significativamente más corto hasta el alivio perceptible del dolor (55 minutos antes en comparación con ibuprofeno solo).

En este estudio se demostró la seguridad y tolerabilidad de la combinación de ibuprofeno 400 mg más cafeína 100 mg durante un periodo de tratamiento de 5 días. La incidencia de acontecimientos adversos fue numéricamente superior en comparación con ibuprofeno en monoterapia.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Otro estudio aleatorizado, controlado con placebo y con principio activo, multinacional y multicéntrico, comparó el efecto de la combinación a dosis fija (CDF) de ibuprofeno 400 mg y cafeína 100 mg frente a ibuprofeno 400 mg y frente a placebo en pacientes con dolor lumbar agudo o dolor de cuello. El criterio de valoración principal fue el cambio en el dolor con el movimiento en el procedimiento de mayor intensidad (POMWP) entre el valor basal y un día después del inicio del tratamiento. Ambos tratamientos activos mostraron reducciones similares en el POMWP. El objetivo secundario fue evaluar la seguridad y la tolerabilidad de la combinación de 400 mg de ibuprofeno / 100 mg de cafeína en comparación con un comprimido de ibuprofeno 400 mg y con placebo. La proporción global de pacientes con acontecimientos adversos emergentes del tratamiento fue baja (placebo: 5,6%; ibuprofeno: 7,1%; ibuprofeno/cafeína: 7,8%). Este estudio no logró demostrar que la combinación a dosis fija de 400 mg de ibuprofeno y 100 mg de cafeína fuera superior a 400 mg de ibuprofeno o a placebo en cuanto al efecto analgésico en pacientes con dolor de espalda o cuello.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Ibuprofeno

Absorción
Tras la administración oral, el ibuprofeno se absorbe casi por completo en el tracto gastrointestinal. Después de dosis orales de 400 mg de ibuprofeno, se alcanzaron concentraciones plasmáticas máximas ($C_{máx}$) de 31,0 ± 17,2 µg/ml en un tiempo mediano de 1,5-1,9 horas ($t_{máx}$). La administración concomitante con alimentos puede retrasar el $t_{máx}$ aproximadamente al doble. La media geométrica del área bajo la curva de la concentración frente al tiempo hasta el último punto de medición (AUC_{0-t} ± CVg[%]) se ha calculado que es de 133,0 ± 22,2 µg/ml/h.

Distribución
La unión del ibuprofeno a las proteínas plasmáticas es aproximadamente del 99%. El volumen de distribución aparente tras la administración oral es de unos 0,1-0,2 l/kg. El ibuprofeno puede transferirse a la leche materna y su presencia disminuye con la concentración de proteínas y con la duración de la lactancia. La dosis relativa en el lactante se ha cuantificado como ≤ 10%, lo cual se considera seguro incluso en recién nacidos prematuros. Se espera que el ibuprofeno atraviese la barrera hematoencefálica y hematorraquídea. En el líquido sinovial se alcanzan concentraciones estables de ibuprofeno de 5-8 mg/l entre 2 y 8 horas después de la administración. La C_{max} en el líquido sinovial es aproximadamente un tercio de la C_{max} plasmática.

Biotransformación
La biotransformación en el hígado implica la conjugación del ibuprofeno con ácido glucurónico y la oxidación, dando lugar a dos metabolitos inactivos principales: 2-hidroxiibuprofeno y carboxiibuprofeno. La degradación del ibuprofeno está catalizada por CYP2C9, CYP2C8 y CYP2C19.

Eliminación
A las 24 horas, se recupera en la orina el 74,5% ± 9,6% de una dosis de 400 mg de ibuprofeno, del cual la cantidad de ibuprofeno libre activo representa aproximadamente el 8%. La semivida de eliminación en individuos sanos y en aquellos con enfermedad hepática o renal es de 1,8–3,5 horas. El aclaramiento aparente del ibuprofeno tras la administración oral es de aproximadamente 0,05–0,1 l/h/kg.

Linealidad/No linealidad
Se ha descrito una farmacocinética lineal del ibuprofeno en el rango de dosis de 200 mg a 400 mg.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada
Se ha notificado que el aclaramiento aparente, el volumen de distribución aparente y el tiempo medio de permanencia del ibuprofeno en personas de edad avanzada (65 a 85 años) no difieren de los observados en sujetos jóvenes (22 a 35 años).

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Insuficiencia renal
La semivida del ibuprofeno durante la hemodiálisis, es decir, de 1,3-1,9 horas, se encuentra dentro del intervalo descrito para sujetos con normofunción renal.
La cantidad de principio activo recuperado mediante hemodiálisis representa una fracción pequeña de la dosis ingerida, es decir, < 4%. La baja capacidad del ibuprofeno para eliminarse mediante diálisis se atribuye probablemente a su elevada unión a proteínas.
Es posible que los pacientes con hiperuremia necesiten más tiempo para alcanzar las concentraciones terapéuticas, pero no precisan ajustes de la dosis.
La semivida de eliminación en pacientes de edad avanzada con insuficiencia renal se ha calculado en 3,25 horas.

Insuficiencia hepática
Tras la administración oral, la disfunción hepática no afecta al perfil farmacocinético del ibuprofeno, es decir, ni al AUC ni a la $t_{½}$. No se requiere ajuste de dosis.

Cafeína

Absorción
La cafeína se absorbe de forma rápida y completa, con una semivida de absorción de aproximadamente 10 minutos; las concentraciones máximas se alcanzan a los 30-40 minutos.

Distribución
La cafeína se distribuye en la mayoría de los tejidos, atraviesa la barrera hematoencefálica y la placenta, y se excreta en la leche materna. La unión a proteínas plasmáticas es relativamente baja (30%-40%).

Biotransformación
La cafeína se metaboliza casi por completo en el hígado a sus metabolitos principales, las dimetilxantinas: paraxantina, teobromina y teofilina. La principal enzima implicada en la biotransformación de la cafeína es CYP1A2, que representa más del 95% de su aclaramiento.

Eliminación
La semivida de eliminación es relativamente variable (2-12 horas).
La cafeína y sus metabolitos (derivados de xantinas y ácido úrico) se excretan principalmente por vía renal (86% de la dosis en 48 horas). Solo entre el 0,5% y el 2% de la cafeína ingerida se excreta sin modificar en la orina.

Combinación de ibuprofeno/cafeína
En ayunas, se ha demostrado que la combinación a dosis fija de ibuprofeno y cafeína en la formulación de gránulos recubiertos de Ibuprofeno/Cafeína Hermes Pharma es bioequivalente al comprimido recubierto de referencia que contiene la combinación fija de ibuprofeno/cafeína, el cual, a su vez, ha demostrado ser bioequivalente a otras formulaciones que contienen únicamente ibuprofeno en condiciones de ayuno. El perfil farmacocinético de la cafeína no se modifica por la presencia de ibuprofeno, ni viceversa.

En ayunas, el estimador puntual de la formulación de gránulos recubiertos de Ibuprofeno/Cafeína Hermes Pharma comparado con la formulación en comprimidos de ibuprofeno/cafeína fue, para ibuprofeno (racémico), del 100,22 % para el $AUC_{(0-t)}$ (IC: 96,95 % - 103,59 %) y del 92,59 % para la $C_{máx}$ (IC: 88,96 % - 96,36 %); y para la cafeína, del 95,58 % para el $AUC_{(0-t)}$ (IC: 90,55 % - 100,90 %) y del 88,60 % para la $C_{máx}$ (IC: 84,40 % - 93,02 %). El $t_{máx}$ mediano del ibuprofeno fue de 2,33 h para Ibuprofeno/Cafeína Hermes Pharma gránulos recubiertos y de 2,00 h para la formulación en comprimidos de ibuprofeno/cafeína. La mediana del $t_{máx}$ de la cafeína fue de 0,67 h tanto para la formulación de gránulos recubiertos de Ibuprofeno/Cafeína Hermes Pharma como para la formulación en comprimidos de ibuprofeno/cafeína.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Ibuprofeno
La toxicidad subcrónica y crónica del ibuprofeno observada en estudios en animales consistió principalmente en lesiones y ulceraciones del tracto gastrointestinal. Los estudios *in vitro* e *in vivo* no aportaron evidencia clínicamente relevante de un potencial mutagénico del ibuprofeno. En estudios realizados en ratas y ratones no se encontraron indicios de efectos carcinogénicos.
El ibuprofeno no alteró la fertilidad en ratas y los estudios en conejos no mostraron evidencia de teratogenicidad. En ratas, ibuprofeno produjo toxicidad materna y embriofetal, así como un aumento en la incidencia de variaciones óseas a dosis orales elevadas (600 mg/kg/día). La incidencia de variaciones externas aumentó a partir de dosis de 255 mg/kg/día.
Los estudios experimentales han demostrado que ibuprofeno atraviesa la placenta.

Cafeína
La cafeína no es mutagénica, pero puede presentar actividad clastogénica y/o aneugénica en varios ensayos relevantes de genotoxicidad in vitro, con evidencia limitada in vivo. Existe evidencia insuficiente sobre su potencial carcinogénico en animales de experimentación y en humanos.
La administración de cafeína en dosis maternotóxicas ha mostrado producir inhibición del desarrollo del sistema óseo y malformaciones en animales de laboratorio, efectos atribuibles a alteraciones hemodinámicas maternas. No obstante, no hay evidencia que respalde un efecto teratogénico de la cafeína en humanos. A dosis orales muy elevadas, la cafeína afectó la mortalidad postimplantación y el índice de fertilidad en ratas y ratones. La relevancia clínica de estos efectos sobre los parámetros de fertilidad es desconocida.

Combinación ibuprofeno/cafeína
En un estudio de toxicidad por dosis repetidas de 7 días en ratas macho, administrado por vía oral una vez al día, las combinaciones de ibuprofeno/cafeína (120 mg/30 mg y 180 mg/45 mg por kg de peso corporal) se compararon con los componentes individuales ibuprofeno (120 mg/kg y 180 mg/kg) y cafeína (30 mg/kg y 45 mg/kg), así como con el vehículo. La exposición en animales a ibuprofeno y cafeína superó claramente la exposición humana a las dosis terapéuticas recomendadas. En comparación con el ibuprofeno administrado como agente único, no se observaron lesiones toxicológicas inesperadas ni un aumento relevante de la toxicidad gastrointestinal con la combinación de ibuprofeno/cafeína.

En un estudio de farmacología de seguridad realizado en perros en el que dosis únicas de la combinación ibuprofeno/cafeína (50 mg/12,5 mg por kg de peso corporal) se compararon con los componentes individuales ibuprofeno (50 mg/kg) y cafeína (12,5 mg/kg) y con el vehículo, incluyendo una evaluación telemétrica de los efectos cardiovasculares (presión arterial, frecuencia cardíaca y electrocardiograma), la combinación no planteó problemas de seguridad, incluso con exposiciones sistémicas de ibuprofeno y cafeína claramente superiores a las exposiciones humanas a las dosis terapéuticas recomendadas. No se encontró evidencia de una interacción farmacodinámica relevante entre la cafeína y el ibuprofeno.

Evaluación del riesgo medioambiental (ERM)
El ibuprofeno representa un riesgo para el medio acuático (ver sección 6.6).

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Xilitol (E967)
Maltitol (E 965)
Tripalmitato de glicerilo
Citrato monosódico
Ácido cítrico (E 330)
Citrato de magnesio
Almidón de maíz pregelatinizado
Polisorbato 65
Sílice coloidal anhidra

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Sucralosa (E 955)
Aroma de naranja sanguina “ZS-F” (contiene manitol (E 421) y sorbitol (E 420))

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

24 meses

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25ºC.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Envases de 10, 12, 18, 20 y 24 sobres de lámina laminada de aluminio-polietilentereftalato (PET) (PET/Al/PE) o de lámina laminada de aluminio-papel (Papel/Al/ionómero), que contienen 1,6 g de gránulos recubiertos.

Puede que no todas las presentaciones estén comercializadas.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Este medicamento supone un riesgo para el medio acuático (ver sección 5.3).

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

Hermes Pharma GmbH
Georg-Kalb-Strasse 5
82049 Pullach i. Isartal
Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

91.381

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

Octubre 2026

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Abril 2026

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS