

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Neobrufen con Codeína 400 mg/30 mg comprimidos recubiertos con película.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 400 mg de ibuprofeno y 30 mg de fosfato de codeína hemihidrato.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos blancos, oblongos, recubiertos con película, ranurados en una de las caras.
La ranura no debe utilizarse para fraccionar el comprimido

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento sintomático en adultos del dolor moderado agudo que no se considere aliviado por otros analgésicos como paracetamol o ibuprofeno (en monofármaco).

4.2. Posología y forma de administración

Posología:

Las reacciones adversas se pueden minimizar utilizando la dosis eficaz más baja durante el menor tiempo necesario para aliviar los síntomas (ver sección 4.4).

Adultos:

La dosis diaria recomendada es de 1 comprimido cada 4-6 horas, según la intensidad del dolor. No se tomarán más de 6 comprimidos (2.400 mg de ibuprofeno/180 mg de fosfato de codeína hemihidrato) al cabo de 24 horas.

Población pediátrica:

No se debe administrar a niños ni a adolescentes menores de 18 años.

Uso en pacientes de edad avanzada:

La farmacocinética del ibuprofeno no se altera en los pacientes de edad avanzada. Sin embargo, 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. En concreto, se recomienda emplear la dosis eficaz más baja en estos pacientes o espaciar las tomas como mínimo cada 8 horas. Sólo tras comprobar que existe una buena tolerancia, podrá aumentarse la dosis hasta alcanzar la establecida en la población general.

Insuficiencia renal:

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

Insuficiencia hepática:

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

Forma de administración:

Este medicamento se administra por vía oral.

Tomar los comprimidos con un vaso de agua. Los comprimidos deben tragarse enteros y no masticarse, romperse, aplastarse o chuparse para evitar el malestar en la boca y la irritación de garganta.

Tomar el medicamento después de las comidas o con leche si se notan molestias digestivas.

Objetivos de tratamiento y suspensión

Antes de iniciar el tratamiento con Neobrufen con Codeína, debe acordarse con el paciente una estrategia de tratamiento que incluya su duración y objetivos, así como un plan para la conclusión del tratamiento, de conformidad con las pautas para el tratamiento del dolor.

Durante el tratamiento, el médico y el paciente deben mantener contactos frecuentes para evaluar la necesidad de continuar el tratamiento, considerar su interrupción y ajustar la dosis en caso necesario.

Cuando un paciente ya no necesite el tratamiento con codeína, puede ser aconsejable reducir gradualmente la dosis para prevenir los síntomas de abstinencia. En ausencia de un control adecuado del dolor, debe considerarse la posibilidad de hiperalgesia, tolerancia y progresión de la enfermedad subyacente (ver sección 4.4).

Duración del tratamiento

Neobrufen con Codeína no debe utilizarse más tiempo del necesario.

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

4.3. Contraindicaciones

Neobrufen con Codeína está contraindicado en:

- Hipersensibilidad al ibuprofeno, codeína o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Úlcera péptica/hemorragia gastrointestinal activa o recidivante (dos o más episodios diferentes de ulceración o hemorragia comprobados).
- Insuficiencia hepática grave.
- Insuficiencia renal grave (filtración glomerular por debajo de 30 ml/min).
- Insuficiencia cardíaca grave (clase IV NYHA IV).
- Diátesis hemorrágica u otros trastornos de la coagulación.
- En todos los pacientes pediátricos (0-18 años de edad) que se someten a una amigdalectomía y/o adenoidectomía para el síndrome de apnea obstructiva del sueño debido a un mayor riesgo de desarrollar reacciones adversas graves y potencialmente amenazantes para la vida (ver sección 4.4).
- Tercer trimestre de la gestación (ver sección 4.6).
- Mujeres durante la lactancia (ver sección 4.6).
- Deshidratación grave (causada por vómitos, diarrea o ingesta insuficiente de líquidos)
- En pacientes en los que sabe que son metabolizadores ultrarrápidos de CYP2D6.
- Pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica y ataques agudos de asma.

- Pacientes con fallo respiratorio.
- Estreñimiento crónico.
- Antecedentes de hemorragia gastrointestinal o perforación relacionados con tratamientos anteriores con AINEs.
- Debido a una posible reacción alérgica cruzada con el ácido acetilsalicílico u otros antiinflamatorios no esteroideos, no debe administrarse ibuprofeno en las siguientes ocasiones:
 - pacientes con historial previo de reacción alérgica a estos fármacos,
 - pacientes que padezcan o hayan padecido asma grave, rinitis, urticarias, pólipos nasales y/o angioedema.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Las reacciones adversas se pueden minimizar utilizando la dosis eficaz más baja durante el menor tiempo necesario para aliviar los síntomas (ver sección 4.2 y secciones posteriores).

Como ocurre con otros opioides, en caso de un control insuficiente del dolor en respuesta a un aumento de la dosis de codeína, se debe considerar la posibilidad de hiperalgesia inducida por opioides. Puede estar indicada la reducción de la dosis o la revisión del tratamiento.

Advertencias debidas al ibuprofeno

Enmascaramiento de los síntomas de infecciones subyacentes: como cualquier otro AINE, el ibuprofeno puede enmascarar los síntomas de una infección, lo que puede retrasar el inicio del tratamiento adecuado y, por tanto, empeorar el desenlace de la infección. Esto se ha observado en la neumonía bacteriana extrahospitalaria y en las complicaciones bacterianas de la varicela. Cuando se administre ibuprofeno para aliviar la fiebre o el dolor relacionados con una infección, se recomienda vigilar la infección. En entornos no hospitalarios, el paciente debe consultar a un médico si los síntomas persisten o empeoran.

Con el uso prolongado de analgésicos pueden aparecer dolores de cabeza que no deben ser tratados incrementando la dosis del producto.

Las reacciones adversas provocadas por ibuprofeno, especialmente las relacionadas con el tracto gastrointestinal o sistema nervioso, pueden verse aumentadas por el consumo de alcohol.

Riesgos gastrointestinales

Hemorragias gastrointestinales, úlceras y perforaciones: durante el tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) entre los que se encuentra ibuprofeno, se han notificado hemorragias gastrointestinales, úlceras y perforaciones (que pueden ser mortales) en cualquier momento del mismo, con o sin síntomas previos de alerta y con o sin antecedentes previos de acontecimientos gastrointestinales graves previos (ver sección 4.3).

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

Se debe recomendar una precaución especial a aquellos pacientes que reciben tratamientos concomitantes que podrían elevar el riesgo de úlcera o sangrado gastrointestinal como los anticoagulantes orales del tipo dicumarínicos (p. ej., warfarina), o los medicamentos antiagregantes plaquetarios del tipo ácido acetilsalicílico. Asimismo, se debe mantener cierta precaución en la administración concomitante de

corticoides orales y de antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS). (Ver 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 sangrado gastrointestinal) durante el tratamiento y en particular en los estadios iniciales.

Deben utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de úlcera péptica o con historial de enfermedades gastrointestinales, como colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn, ya que puede exacerbar dichas patologías (ver sección 4.8)

Se debe evitar la administración concomitante de Neobrufen con Codeína con otros AINEs, incluyendo los inhibidores selectivos de la ciclo-oxigenasa-2 (Coxib) debido al mayor riesgo de úlceras o sangrado (ver sección 4.5).

Si se produjera una hemorragia gastrointestinal o una úlcera en pacientes en tratamiento con este medicamento, el tratamiento debe suspenderse inmediatamente (ver sección 4.3).

Riesgos cardiovasculares y cerebrovasculares

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

Estudios clínicos sugieren que el uso de ibuprofeno, especialmente en dosis altas (2.400 mg día) puede estar asociado a un pequeño aumento del riesgo de acontecimientos tromboticos arteriales (por ejemplo, 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 tromboticos arteriales.

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).

Los pacientes con hipertensión no controlada, insuficiencia cardíaca congestiva (II-III de NYHA), cardiopatía isquémica establecida, arteriopatía periférica y/o enfermedad cerebrovascular sólo se deben tratar con ibuprofeno después de una cuidadosa valoración y se debe evitar las dosis altas (2.400 mg/día).

Se han notificado casos de síndrome de Kounis en pacientes tratados con productos que contienen ibuprofeno, como Neobrufen con Codeína. Se ha definido el síndrome de Kounis como síntomas cardiovasculares secundarios a una reacción alérgica o de hipersensibilidad que causa la constricción de las arterias coronarias y puede provocar infarto de miocardio.

Riesgos de reacciones cutáneas graves

Se han descrito reacciones cutáneas graves, algunas mortales, incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, y necrólisis 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 Neobrufen con Codeína ante los primeros síntomas de eritema cutáneo, lesiones mucosas u otros signos de hipersensibilidad.

Insuficiencia cardíaca, renal y/o hepática:

Ibuprofeno debe ser utilizado con precaución en pacientes con historia de enfermedad cardíaca, 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 el menor tiempo posible, y vigilar regularmente la función renal especialmente en tratamientos prolongados (ver sección 4.3 y 4.8).

En caso de deshidratación, debe asegurarse una ingesta suficiente de líquido. Debe tenerse especial precaución en niños con una deshidratación grave, por ejemplo, debida a diarrea, ya que la deshidratación conjuntamente con la administración de ibuprofeno puede actuar como un factor desencadenante de una insuficiencia renal.

En 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). Un alto riesgo de sufrir esta reacción, lo tienen los pacientes de edad avanzada y aquellos pacientes con insuficiencia renal, fallo cardiaco, 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 pretratamiento.

Se han notificado hipocalemia grave y acidosis tubular renal debido al uso prolongado de ibuprofeno en dosis superiores a las recomendadas. Este riesgo aumenta con el uso de codeína/ibuprofeno, ya que los pacientes pueden volverse dependientes del componente codeína (ver la advertencia sobre el trastorno por uso de opioide, sección 4.8 y sección 4.9). Los signos y síntomas que se presentaron fueron disminución del nivel de consciencia y debilidad generalizada. Se debe tener en cuenta la posibilidad de acidosis tubular renal inducida por ibuprofeno en pacientes con hipocalemia y acidosis metabólica de causa desconocida.

Como ocurre con otros AINEs, el ibuprofeno puede producir aumentos transitorios leves de algunos parámetros de función hepática, así como aumentos significativos de las transaminasas. En caso de producirse un aumento importante de estos parámetros, deberá suspenderse el tratamiento (ver secciones 4.2 y 4.3).

Trastornos respiratorios:

El ibuprofeno puede causar reacciones alérgicas en pacientes con alergia al ácido acetilsalicílico y a otros analgésicos o AINEs (ver sección 4.5.). Debe ser utilizado con precaución en pacientes con historial de patologías alérgicas como broncoespasmo, urticaria o angioedema.

Efectos hematológicos:

El ibuprofeno, al igual que otros AINEs, puede inhibir la agregación plaquetaria y se ha visto que prolonga el tiempo de hemorragia en pacientes que no presenten otras complicaciones, por lo que este medicamento debe ser utilizado con precaución en pacientes con alteraciones de la coagulación sanguínea o en tratamiento con anticoagulantes (ver sección 4.5). El tiempo de protrombina debe ser monitorizado diariamente durante los primeros días del tratamiento combinado.

Otros:

En raras ocasiones se ha observado meningitis aséptica en pacientes con tratamiento con ibuprofeno. Aunque este efecto es más probable en pacientes con lupus eritematoso sistémico y otras enfermedades del colágeno, también ha sido notificado en algunos pacientes que no padecían una patología crónica, por lo que debe tenerse en cuenta en caso de administrarse el fármaco.

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

Como ocurre con otros AINES, pueden producirse reacciones alérgicas, tales como reacciones anafilácticas, sin exposición previa al fármaco.

Solo debe utilizarse tras la valoración estricta del beneficio/riesgo en pacientes con porfiria intermitente aguda.

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.

Pueden aparecer alteraciones visuales que pueden remitir espontáneamente.

Advertencias debidas a la codeína

Trastornos hepatobiliares

La codeína puede provocar disfunción y espasmos en el esfínter de Oddi, aumentando el riesgo de síntomas de las vías biliares y pancreatitis. Por lo tanto, codeína debe administrarse con precaución a pacientes con pancreatitis y enfermedades de las vías biliares.

Debido a la depresión respiratoria, este medicamento también debe ser utilizado con precaución, debido a los efectos de la codeína, en pacientes con antecedentes de asma bronquial o rinitis crónica.

Trastornos respiratorios relacionados con el sueño

Los opioides pueden provocar trastornos respiratorios relacionados con el sueño, incluida apnea central del sueño (ACS) e hipoxemia relacionada con el sueño. El consumo de opioides aumenta el riesgo de ACS de manera dependiente de la dosis. En los pacientes que presenten ACS, considere la posibilidad de reducir la dosis total de opioides.

Tolerancia y trastorno por consumo de opioide (abuso y dependencia)

Tras la administración repetida de opioides como Neobrufen con Codeína, pueden aparecer tolerancia, dependencia física y psicológica y trastorno por consumo de opioides (TCO). El uso repetido de Neobrufen con Codeína puede dar lugar a un TCO. El riesgo de TCO es mayor con dosis más altas y con una duración más prolongada del tratamiento con opioides. El abuso o el uso indebido intencionado de Neobrufen con Codeína puede provocar una sobredosis o la muerte.

El riesgo de TCO aumenta en pacientes con antecedentes personales o familiares (padres o hermanos) de trastornos por consumo de sustancias (incluido el trastorno por consumo de alcohol), en fumadores actuales o en pacientes con antecedentes personales de otros trastornos mentales (p. ej., depresión mayor, ansiedad y trastornos de la personalidad).

Antes de iniciar el tratamiento con Neobrufen con Codeína y durante el tratamiento, deben acordarse con el paciente los objetivos del tratamiento y un plan de suspensión (ver sección 4.2). Antes y durante el tratamiento, también deberá informarse al paciente de los riesgos y los signos de TCO. Si aparecen estos signos, los pacientes deben ponerse en contacto con su médico.

Después de interrumpir el tratamiento con el fármaco, pueden aparecer síntomas de abstinencia, como inquietud e irritabilidad.

Se deberá vigilar a los pacientes para detectar signos de conducta relacionada con la búsqueda de fármacos (p. ej., solicitar demasiado pronto la renovación de la receta). Esto incluye la revisión de los opioides y los fármacos psicoactivos usados de forma concomitante (como las benzodiazepinas). En el caso de los pacientes con signos y síntomas de TCO, debe considerarse la posibilidad de consultar a un especialista en adicciones.

Se han notificado desenlaces clínicos graves, incluidos fallecimientos, asociados al abuso y la dependencia de las combinaciones de codeína e ibuprofeno, especialmente cuando se toman durante períodos prolongados en dosis superiores a las recomendadas. Algunos de ellos son perforaciones digestivas,

hemorragias digestivas, anemia grave, insuficiencia renal, acidosis tubular renal e hipocalemia grave asociadas al componente ibuprofeno.

Metabolismo por CYP2D6

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

Sin embargo, si el paciente es un metabolizador extenso o ultrarrápido, podría haber un mayor riesgo de desarrollar efectos adversos de toxicidad opioide, incluso a dosis comúnmente prescritas (ver sección 4.3 y 4.9). Estos pacientes convierten la codeína en morfina rápidamente dando lugar a concentraciones séricas de morfina más altas de lo esperado.

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

A continuación, se resumen las estimaciones de prevalencia de metabolizadores ultrarrápidos en diferentes poblaciones:

POBLACIÓN	PREVALENCIA (%)
Africano/Etíope	29%
Americano africano	3,4% a 6,5%
Asiático	1,2% a 2%
Caucásico	3,6% a 6,5%
Griego	6,0%
Húngaro	1,9%
Europeo del Norte	1% a 2%

Otros:

El efecto de la depresión respiratoria de la codeína puede manifestarse en presencia de lesiones intracraneales, o bien que las reacciones adversas que puede producir enmascaren el curso clínico de pacientes con traumatismo craneal. En tratamientos prolongados, por su contenido en codeína, existe el riesgo potencial, aunque menor que con otros agonistas opiáceos, de que algunos sujetos desarrollen dependencia y/ tolerancia

Un abuso potencial del medicamento puede desencadenar un fenómeno de tolerancia y farmacodependencia tanto psíquica como física. La codeína es potencialmente adictiva. Se desarrolla dependencia física cuando este medicamento se usa durante mucho tiempo y también existe tolerancia cruzada con otros opiáceos. En vista del desarrollo potencial de dependencia física a la codeína, no se recomienda el tratamiento de larga duración.

Debe tenerse precaución en pacientes con antecedentes de dependencia química.

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

Se debe tener precaución en pacientes con desórdenes adictivos.

El uso concomitante de productos que contienen opioides (p. ej., codeína) y medicamentos sedantes, como benzodiazepinas o sustancias relacionadas, puede resultar en sedación, depresión respiratoria, coma y muerte. Debido a estos riesgos, la prescripción concomitante con estos medicamentos sedantes se debe reservar para pacientes en los que no son posibles otras alternativas. Si se toma la decisión de prescribir de forma concomitante productos que contienen opioides (p. ej., codeína) con medicamentos sedantes, se debe utilizar la dosis más baja efectiva y la duración del tratamiento debe ser lo más corta posible.

Los pacientes deben ser cuidadosamente monitorizados por si aparecen signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación. Debido a esto, es muy importante informar a los pacientes y sus cuidadores de que deben estar alerta por si aparecen estos síntomas (ver sección 4.5).

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

Advertencia a deportistas

Se informa que este medicamento contiene un componente que se metaboliza a morfina, por lo que puede producir un resultado positivo en los análisis de control de dopaje.

Población pediátrica

Uso postoperatorio en niños

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

Niños con la función respiratoria comprometida

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

Advertencias sobre excipientes:

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

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Relacionadas con el ibuprofeno

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

Se han notificado interacciones con los siguientes medicamentos:

- *Antiinflamatorios Coxib y otros AINEs*: debe evitarse el uso simultáneo con otros AINEs, incluyendo los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 ya que pueden aumentar el riesgo o agravar los efectos adversos, principalmente el riesgo de úlcera gastrointestinal y hemorragias.
- *Metotrexato administrado a dosis de 15 mg/semana o superiores*: si se administran AINEs y metotrexato dentro de un intervalo de 24 horas, puede producirse un aumento del nivel plasmático de metotrexato (al parecer, su aclaramiento renal puede verse reducido por efecto de los AINEs), al inhibir éstos la secreción tubular de metotrexato, con el consiguiente aumento del riesgo de toxicidad por metotrexato. Por ello, deberá evitarse el empleo de ibuprofeno en pacientes que reciban tratamiento con metotrexato a dosis elevadas.
- *Metotrexato administrado a dosis bajas, inferiores a 15 mg/semana*: ibuprofeno aumenta los niveles de metotrexato. Cuando se emplee en combinación con metotrexato a dosis bajas, se vigilarán estrechamente los valores hemáticos del paciente, sobre todo durante las primeras semanas de administración simultánea. Será asimismo necesario aumentar la vigilancia en caso de deterioro de la función renal, por mínimo que sea, y en pacientes de edad avanzada, así como vigilar la función renal para prevenir una posible disminución del aclaramiento de metotrexato.
- *Hidantoínas y sulfamidas*: los efectos tóxicos de estas sustancias podrían verse aumentados. Durante el tratamiento simultáneo con ibuprofeno podrían verse aumentados los niveles plasmáticos de fenitoína.
- *Anticoagulantes*: los AINEs pueden aumentar los efectos de los anticoagulantes tipo dicumarínico (ver sección 4.4).
- *Antiagregantes plaquetarios*: aumentan el riesgo de hemorragia gastrointestinal (ver sección 4.4). Los AINEs no deben combinarse con ticlopidina debido al riesgo de un efecto aditivo en la inhibición de la función plaquetaria.
- *Ácido acetil salicílico*: 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 el ibuprofeno puede inhibir de forma competitiva el efecto de dosis bajas de ácido acetil salicílico 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 puede 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 5.1).
- *Corticoides* pueden también aumentar el riesgo de úlcera o sangrado gastrointestinales (ver sección 4.4).
- *Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)*: pueden también aumentar el riesgo de sangrado gastrointestinal (ver sección 4.4).
- *Inhibidores de monoaminoxidasa*: Los agonistas opiáceos pueden potenciar los efectos de los inhibidores de monoamino oxidasa. Se produce un aumento del riesgo de los efectos depresores sobre el sistema nervioso central y la respiración.
- *Mifepristona*: Teóricamente puede ocurrir un descenso en la eficacia del medicamento debido a las propiedades antiprostaglandinas de los AINEs. La evidencia limitada sugiere que la coadministración de los AINEs en el día de la administración de prostaglandina no influye de forma adversa sobre los efectos de la mifepristona o de la prostaglandina sobre la maduración

cervical o la contractilidad uterina y no reduce la eficacia clínica del medicamento para la finalización del embarazo.

- *Litio*: los AINEs pueden incrementar los niveles plasmáticos de litio, posiblemente por reducción de su aclaramiento renal. Deberá evitarse su administración conjunta, a menos que se monitoricen los niveles de litio. Debe considerarse la posibilidad de reducir la dosis de litio.
- *Glucósidos cardiotónicos*: los AINEs pueden exacerbar la insuficiencia cardiaca, reducir la tasa de filtración glomerular y aumentar los niveles de los glucósidos cardíacos. Los AINEs pueden elevar los niveles plasmáticos de digoxina, aumentando así el riesgo de toxicidad por digoxina.
- *Pentoxifilina*: en pacientes que reciben tratamiento con ibuprofeno en combinación con pentoxifilina puede aumentar el riesgo de hemorragia, por lo que se recomienda monitorizar el tiempo de sangrado.
- *Probenecid y sulfipirazona*: podrían provocar un aumento de las concentraciones plasmáticas de ibuprofeno; esta interacción puede deberse a un mecanismo inhibitorio en el lugar donde se produce la secreción tubular renal y la glucuroconjugación, y podría exigir ajustar la dosis de ibuprofeno.
- *Antibióticos quinolonas*: los datos en animales indican que los AINEs pueden aumentar el riesgo de convulsiones asociadas con antibióticos quinolonas. Los pacientes que toman AINEs y quinolonas pueden tener un mayor riesgo de desarrollar convulsiones.
- *Tiazidas, sustancias relacionadas con las tiazidas, diuréticos del asa y diuréticos ahorradores de potasio*: los AINEs pueden contrarrestar el efecto diurético de estos fármacos, y el empleo simultáneo de un AINE y un diurético puede aumentar el riesgo de nefrotoxicidad, provocada por los AINEs, como consecuencia de una reducción del flujo sanguíneo renal. Como ocurre con otros AINEs, el tratamiento concomitante con diuréticos ahorradores de potasio podría ir asociado a un aumento de los niveles de potasio, por lo que es necesario vigilar los niveles plasmáticos de este ion.
- *Sulfonilureas*: los AINEs pueden potenciar el efecto de las sulfonilureas. Se han referido en raras ocasiones informes de hipoglucemia en pacientes tratados con sulfonilureas que recibían ibuprofeno.
- *Ciclosporina, tacrolimus*: su administración simultánea con AINEs puede aumentar el riesgo de nefrotoxicidad debido a la reducción de la síntesis renal de prostaglandinas. En caso de administrarse concomitantemente, deberá vigilarse estrechamente la función renal.
- *Antihipertensivos (incluidos los inhibidores de la ECA, betabloqueantes o antagonistas de la angiotensina II)*: los AINEs pueden reducir la eficacia de los antihipertensivos. El tratamiento simultáneo con AINEs e inhibidores de la ECA (p. ej., captopril), betabloqueantes o antagonistas de la angiotensina II, puede asociarse al riesgo de insuficiencia renal aguda.
- *Trombolíticos*: podrían aumentar el riesgo de hemorragia.
- *Zidovudina*: puede aumentar el riesgo de toxicidad hematológica cuando los AINEs se administran con zidovudina. Existe un mayor riesgo de hemartrosis y hematomas en hemofílicos VIH (+) que reciben tratamiento concomitante con zidovudina e ibuprofeno.
- *Aminoglucósidos*: los AINEs pueden disminuir la excreción de los aminoglucósidos.
- *Colestiramina*: La administración concomitante de ibuprofeno y colestiramina puede reducir la absorción de ibuprofeno en el tracto gastrointestinal. Sin embargo, se desconoce la significación clínica de este hecho.

- *Extractos de hierbas*: Ginkgo biloba puede potenciar el riesgo de hemorragia con los AINEs.
- *Inhibidores de CYP2C9*: la administración concomitante de ibuprofeno con inhibidores de CYP2C9 puede aumentar la exposición al ibuprofeno (sustrato CYP2C9). En un estudio con voriconazol y fluconazol (inhibidores de CYP2C9), se ha observado un aumento de la exposición del S(+)-ibuprofeno en aproximadamente un 80-100%. Debe considerarse una reducción de la dosis de ibuprofeno cuando se administre concomitantemente con potentes inhibidores de CYP2C9, particularmente cuando se administren altas dosis de ibuprofeno con voriconazol o fluconazol.
- *Alimentos*: la administración de ibuprofeno junto con alimentos retrasa la velocidad de absorción (ver sección 5.2).

Relacionadas con la codeína:

- *Alcohol*: puede potenciar el efecto depresor de la codeína.
- El uso concomitante de Neobrufen con Codeína con gabapentinoides (gabapentina y pregabalina) puede provocar depresión respiratoria, hipotensión, sedación profunda, coma o la muerte (ver sección 4.4).
- *Depresores del SNC*: si fuera necesario la administración conjunta de Neobrufen con Codeína con depresores del SNC (analgésicos narcóticos, ansiolíticos, antipsicóticos, bloqueantes neuromusculares, antidepresivos, antihistamínicos H1, neurolépticos, bloqueantes adrenérgicos) deberá reducirse la dosis, ya que puede incrementarse el efecto depresor debido a los dos fármacos. El uso de ambos medicamentos puede provocar un aumento del riesgo de retención urinaria y/o estreñimiento grave, que puede conducir a íleo paralítico.
- *Medicamentos sedantes, como benzodiazepinas o sustancias relacionadas*: el uso concomitante de productos que contienen opioides (p. ej., codeína) con medicamentos sedantes, tales como benzodiazepinas o sustancias relacionadas aumenta el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma y muerte, debido a la acción aditiva de ambos como depresores del SNC. La dosis y duración del tratamiento concomitante deben ser limitadas (ver sección 4.4).
- *Inhibidores de CYP2C9*: ejemplo: quinidina, fluoxetina. Disminuyen la formación de morfina a partir de la codeína. El efecto analgésico de la codeína puede verse disminuido considerablemente.

Interacciones con pruebas de diagnóstico:

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

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Primer y segundo trimestre de la gestación

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

En animales, la administración de un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas ha demostrado producir un aumento en las pérdidas pre- y post-implantación y en la letalidad embrio/fetal. Además, se han referido aumentos en las incidencias de diversas malformaciones, incluyendo las cardiovasculares, en los animales que recibieron un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas durante el periodo organogénico.

A partir de la semana 20 de embarazo en adelante, Neobrufen con Codeína puede causar oligohidramnios como consecuencia de una disfunción renal del feto. Esto puede ocurrir poco después del inicio del tratamiento y, en general, es reversible al suspenderlo. Además, se han notificado casos de constricción del ductus arteriosus tras el tratamiento en el segundo trimestre, la mayoría de los cuales fueron revertidos tras el cese del tratamiento. Por lo tanto,

durante el primer y segundo trimestre de la gestación, Neobrufen con Codeína no debe administrarse a no ser que se considere estrictamente necesario. Si utiliza este medicamento 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. Debe considerarse monitorización prenatal del oligohidramnios y de la constricción del ductus arteriosus tras la exposición a ibuprofeno durante varios días a partir de la semana gestacional 20 en adelante. Ibuprofeno debe ser discontinuado si se encuentra oligohidramnios o constricción del ductus arteriosus.

Tercer trimestre de la gestación

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

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

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

- Posible prolongación del tiempo de hemorragia, debido a un efecto de tipo antiagregante que puede ocurrir incluso a dosis muy bajas.
- Inhibición de las contracciones uterinas, que puede producir retraso o prolongación del parto (con una tendencia mayor al sangrado en la madre y en el niño).

No se recomienda la administración de ibuprofeno con codeína durante el parto.

Existe poca evidencia publicada sobre la seguridad de la codeína durante el embarazo humano. El uso de la codeína sólo se acepta en caso de ausencia de alternativas terapéuticas más seguras. La codeína puede prolongar el parto. Por otra parte, la utilización cerca del parto y a dosis altas puede provocar depresión respiratoria neonatal. No se aconseja su uso durante el parto si se espera un niño prematuro, asimismo se recomienda observación estricta del recién nacido (si la depresión respiratoria es grave puede necesitarse naloxona) si la madre ha recibido opiáceos durante el parto (Categoría C de la FDA).

Consecuentemente Neobrufen con Codeína está contraindicado durante el tercer trimestre de embarazo (ver sección 4.3.)

Lactancia

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

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

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

Fertilidad

El uso de Neobrufen con Codeína puede alterar la fertilidad femenina y no se recomienda en mujeres que están intentando concebir. En mujeres con dificultades para concebir o que están siendo sometidas a una investigación de fertilidad, se debería considerar la suspensión de este medicamento.

Existen evidencias limitadas de que los fármacos que inhiben la ciclo-oxigenasa/síntesis de prostaglandinas pueden disminuir la fertilidad femenina por efectos en la ovulación. Este efecto es reversible tras la retirada del tratamiento

Si utiliza este medicamento una mujer que intenta quedarse embarazada la dosis y la duración del tratamiento deben reducirse lo máximo posible

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

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

4.8. Reacciones adversas

En caso de observarse la aparición de reacciones adversas, debe suspenderse el tratamiento y notificarlo a los sistemas de farmacovigilancia. El ibuprofeno es un analgésico de acción periférica y la codeína es un analgésico de acción central, por lo que se considera que administrados en combinación su acción analgésica puede ser potenciada sin un incremento en los efectos adversos.

En el ensayo clínico de interacción y biodisponibilidad comparada realizado con la administración del comprimido Neobrufen con Codeína (400 mg de ibuprofeno y 30 mg de codeína fosfato hemihidrato), no se detectó ninguna reacción adversa y la administración de Neobrufen con Codeína mostró un perfil de seguridad y tolerabilidad semejante a la de las preparaciones de las sustancias activas por separado.

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):

Ibuprofeno

<u>Sistema orgánico</u>	<u>Frecuencia</u>	<u>Reacción adversa</u>
Infecciones e infestaciones	Poco frecuente	Rinitis
	Rara	Meningitis aséptica (ver sección

		4.4)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Rara	Leucopenia, trombocitopenia, agranulocitosis, neutropenia, anemia aplásica y anemia hemolítica
Trastornos del sistema inmunológico	Rara	Reacción anafiláctica
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuente	Insomnio, ansiedad
	Rara	Depresión, estado de confusión
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Cefalea, mareo
	Poco frecuente	Parestesia, somnolencia
	Rara	Neuritis óptica
Trastornos oculares	Poco frecuente	Alteración visual, visión borrosa, disminución de la agudeza visual o cambios en la percepción del color que remiten espontáneamente
	Rara	Neuropatía óptica tóxica
Trastornos del oído y del laberinto	Poco frecuente	Alteración auditiva Tinnitus, vértigo
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco frecuente	Asma, broncoespasmo, disnea
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Dispepsia, diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal, flatulencia, estreñimiento, melena, hematemesis, hemorragia gastrointestinal
	Poco frecuente	Gastritis, úlcera duodenal, úlcera gástrica, ulceración de la boca, perforación gastrointestinal
	Muy rara	Pancreatitis
	No conocida	Colitis y enfermedad de Crohn
Trastornos hepatobiliares	Poco frecuente	Hepatitis, ictericia, función hepática anormal
	Muy rara	Fallo hepático
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuente	Rash

	Poco frecuente	Urticaria, prurito, púrpura, angioedema, reacción de fotosensibilidad.
	Muy rara	<i>Diferentes formas de reacción grave de la piel (ej.: Dermatitis ampollosa, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y eritema multiforme)</i>
	No conocida	Reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome DRESS, por sus siglas en inglés), pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA), erupción fija
Trastornos renales y urinarios	Poco frecuente	Nefrotoxicidad en varias formas, ej.: nefritis tubulointersticial, síndrome nefrótico y fallo renal
	No conocida	Acidosis tubular renal ¹
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuente	Fatiga
	Rara	Edema
Trastornos cardiacos	Poco frecuente	Fallo cardíaco, infarto de miocardio (ver sección 4.4)
	No conocida	Síndrome de Kounis
Trastornos vasculares	Poco frecuente	Hipertensión
Trastorno del metabolismo y de la nutrición	No conocida	Hipocalemia ¹

¹ Se han notificado acidosis tubular renal e hipocalemia posteriormente a la comercialización, normalmente tras el uso prolongado del componente ibuprofeno en dosis superiores a las recomendadas debido a la dependencia del componente codeína.

Pueden aparecer úlceras pépticas, perforación o sangrado gastrointestinal, algunas veces mortal, particularmente en las personas de edad avanzada (ver sección 4.4).

Trastornos gastrointestinales:

Las reacciones adversas que se observan con mayor frecuencia son de naturaleza gastrointestinal. Se han notificado náuseas, vómitos, diarrea, flatulencia, estreñimiento, dispepsia, dolor abdominal, melena, hematemesis, estomatitis ulcerosa, hemorragia gastrointestinal, exacerbación de colitis y enfermedad de Crohn (ver sección 4.3). Se ha observado menos frecuentemente la aparición de gastritis, úlcera duodenal y úlcera gástrica.

Se han observado en raras ocasiones perforaciones gastrointestinales con el uso de ibuprofeno. También se ha observado en muy raras ocasiones pancreatitis.

Trastornos del sistema inmunológico:

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 agravada, 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).

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 sección 4.4).

Infecciones e infestaciones:

Se ha descrito exacerbación de inflamaciones relacionadas con infecciones (por ejemplo, desarrollo de fascitis necrotizante) coincidiendo con el uso de AINEs. Si existen signos de infección o estos empeoran durante el uso de ibuprofeno, se recomienda acudir al médico cuanto antes.

Codeína

La codeína puede producir efectos opioides característicos.

La frecuencia y gravedad de estos efectos están determinadas por la dosis, la duración del tratamiento y la sensibilidad individual. Estos incluyen:

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Broncoespasmo, depresión respiratoria.

Trastornos psiquiátricos:

Estado de confusión y agitación.

Puede aparecer dependencia, especialmente con dosis altas de codeína de forma prolongada.

Trastornos del sistema nervioso:

Mareo y somnolencia.

Trastornos cardiacos:

Palpitaciones.

Trastornos gastrointestinales:

Estreñimiento, náuseas, vómitos y pancreatitis (frecuencia no conocida).

Trastornos hepatobiliares:

Disfunción del esfínter de Oddi (frecuencia no conocida).

Trastornos del sistema inmunitario:

Rash, urticaria, reacciones alérgicas.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Prurito y sudoración excesiva.

Trastornos renales y urinarios:

Retención urinaria.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Puede aparecer tolerancia al fármaco, especialmente con dosis altas de codeína de forma prolongada.

Farmacodependencia

El uso repetido de Neobrufen con Codeína puede provocar farmacodependencia, incluso en dosis terapéuticas. El riesgo de farmacodependencia puede variar en función de los factores de riesgo individuales del paciente, la dosis y de la duración del tratamiento con opioides (ver sección 4.4).

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:

Generalmente no se han observado signos y síntomas de toxicidad a dosis por debajo de 100 mg/kg de ibuprofeno en niños o adultos. Sin embargo, puede ser necesario un cuidado de apoyo en algunos casos. Se ha observado que los niños manifiestan signos y síntomas de toxicidad tras la ingestión de dosis de ibuprofeno de 400 mg/kg o superiores.

Síntomas:

La mayoría de los pacientes que han ingerido cantidades significativas de ibuprofeno manifestarán síntomas en las siguientes 4 a 6 horas.

Los síntomas referidos más frecuentemente en la sobredosis de ibuprofeno incluyen náuseas, vómitos, dolor abdominal, letargo y somnolencia.

Los efectos sobre el SNC incluyen cefalea, tinnitus, mareo, convulsiones y pérdida de consciencia. Se han referido raramente nistagmo, acidosis metabólica, hipotermia, efectos renales, sangrado gastrointestinal, coma, apnea y depresión de los sistemas nervioso central y respiratorio. Se ha referido toxicidad cardiovascular incluyendo hipotensión, bradicardia y taquicardia.

En casos de sobredosis significativa es posible fallo renal y daño hepático.

En caso de intoxicación grave puede producirse acidosis metabólica y prolongación del tiempo de protrombina/INR, probablemente debido a la interferencia con la acción de los factores de coagulación circulantes. Pueden producirse insuficiencia renal aguda y daño hepático.

El uso prolongado en dosis superiores a las recomendadas puede dar lugar a hipocalcemia grave y a acidosis tubular renal. Los síntomas pueden incluir disminución del nivel de consciencia y debilidad generalizada (ver secciones 4.4 y 4.8).

Los pacientes asmáticos podrían experimentar una exacerbación del asma.

Codeína:

Síntomas:

La sobredosis de codeína incluye exaltación, ansiedad, somnolencia, cefalea, convulsiones, alteraciones de la presión sanguínea, arritmias, taquicardia, rash, miosis, sequedad de boca, alteraciones gastrointestinales, náusea, vómitos, hormigueo, ataxia y tumefacción de la piel. Se han referido también fallo respiratorio y algunas muertes.

Tratamiento:

No existe un antídoto específico para la sobredosis de ibuprofeno con codeína. El tratamiento de una sobredosis de comprimidos de ibuprofeno con codeína se basa en los principios de tratamiento de intoxicación por medicamentos, usando carbón activado. Si es necesario se deberá corregir el balance electrolítico.

Codeína:

En caso de sobredosis de codeína se puede administrar naloxona parenteral junto con reanimación si se produce depresión respiratoria o cardiovascular grave.

Para obtener la información más actual, contactar con el Servicio de Información Toxicológica, teléfono: 91 562 04 20.

Se considera también beneficioso el aporte por vía oral de sustancias como carbón activado para reducir la absorción de los fármacos. Si se ha producido depresión del SNC, es necesaria la respiración artificial, administración de oxígeno y de naloxona.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

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

La asociación de los dos principios activos (ibuprofeno y fosfato de codeína) se basa en que la suma de la analgesia obtenida es superior a la de sus componentes en forma individual. Por lo tanto, ante la falta de respuesta analgésica de un AINE en dolor moderado, la OMS recomienda la combinación de un opioide débil como la codeína con un AINE, en este caso el ibuprofeno.

Ibuprofeno es un fármaco analgésico antiinflamatorio no esteroideo derivado del ácido fenilpropiónico que también posee propiedades antipiréticas. Su acción analgésica no es de tipo narcótico y su actividad farmacológica se basa en la inhibición de la síntesis periférica de prostaglandinas.

Datos experimentales sugieren que ibuprofeno puede inhibir de forma competitiva el efecto de dosis bajas de ácido acetil salicílico sobre la agregación plaquetaria cuando se administran de forma concomitante.

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

La codeína es un analgésico débil de acción central. La codeína ejerce su efecto a través de los receptores opioides μ , aunque la codeína tiene una baja afinidad por estos receptores y su efecto analgésico es debido a su conversión a morfina. La codeína, particularmente en combinación con otros analgésicos tales como paracetamol, ha demostrado ser eficaz en el dolor nociceptivo agudo.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

En el ensayo clínico de interacción y biodisponibilidad comparada realizado con la administración del comprimido Neobrufen con Codeína (400 mg de ibuprofeno y 30 mg de codeína fosfato hemihidrato), se demuestra que la combinación farmacéutica de ibuprofeno y codeína con respecto a los principios activos administrados individualmente, presentan la misma biodisponibilidad. Con este estudio se demuestra que la asociación de ambas sustancias no altera la farmacocinética y biodisponibilidad que posee cada fármaco por separado.

La biodisponibilidad del ibuprofeno es del 80%. Se absorbe por vía oral de forma completa, con un $T_{m\acute{a}x}$ de 1 a 2 horas. La vida media plasmática es de unas 2 horas. El grado de unión a proteínas plasmáticas es del 90-99%. Su semivida plasmática es de unas dos horas. Difunde bien y pasa a líquido sinovial, atraviesa la barrera placentaria y alcanza concentraciones muy bajas en leche materna. Es ampliamente metabolizado en el hígado, siendo eliminado mayoritariamente por la orina, un 90% en forma de metabolitos inactivos conjugados con ácido glucurónico y un 10% de forma inalterada. La excreción del fármaco es prácticamente completa a las 24 horas desde la última dosis administrada.

La codeína presenta un metabolismo hepático del primer paso reducido, lo que contribuye a una mayor eficacia de la codeína por vía oral comparada con otros medicamentos morfínicos similares. La codeína administrada por vía oral se absorbe rápidamente en el intestino y presenta una biodisponibilidad del 70%. Después de su absorción, la codeína se metaboliza en el hígado, sometiéndose a O-desmetilación, N-

desmetilación y conjugación con ácido glucurónico. Los productos de este metabolismo son excretados por la orina, aproximadamente 10% de la dosis administrada es desmetilada en morfina, lo cual contribuye en su acción analgésica. La droga se elimina principalmente por la orina, como sustancia inactiva, y como conjugados glucurónidos. La mayor parte de una dosis de codeína es excretada en un tiempo de 24 horas, del 5 al 15% como codeína inalterada, y el resto como producto de conjugación glucurónico de codeína y sus metabolitos. Cantidades mínimas de codeína y sus metabolitos son encontrados en las heces. La vida media de la codeína en plasma es de 2,5 a 3 horas.

La combinación de estos dos fármacos es por lo tanto apropiada desde el punto de vista farmacocinético.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios realizados en animales con ibuprofeno no han demostrado acción teratogénica, pero debido a que estos estudios no siempre son predictivos de la respuesta en humanos, se recomienda no administrar ibuprofeno durante el embarazo. A pesar de que no se han detectado efectos teratogénicos en los estudios de toxicidad realizados en animales tras la administración de ibuprofeno, debe evitarse su uso durante el embarazo.

No hay otros datos preclínicos de relevancia adicionales a los ya incluidos en otras secciones de la ficha técnica.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Neobrufen con Codeína contiene los siguientes excipientes:

- Núcleo: almidón glicolato sódico de patata, celulosa microcristalina, sílice coloidal anhidra, almidón pregelatinizado de maíz, L-Leucina, talco.
- Recubrimiento: dispersión al 30% de copolímero de ácido metacrílico-acrilato de etilo (1:1) (Eudragit L30 D55), talco, dióxido de titanio, Macrogol 6000, simeticona emulsión, croscarmelosa sódica.

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Neobrufen con Codeína se acondiciona en blíster de Al/PVDC-PVC/PVDC, y se estucha en cajas de cartón. Cada estuche contiene 30 o 500 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales se realizará de acuerdo con la normativa local o se procederá a su devolución a la farmacia.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Viatrix Healthcare Limited

Damastown Industrial Park
Mulhuddart, Dublín 15
Dublín
Irlanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

70441

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

Fecha de la primera autorización: 03/febrero/2009

Fecha de la última renovación: 13/agosto/2013

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Enero 2026

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