

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NUROFEN EXPRESS CÁPSULAS BLANDAS 400 mg**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. Nombre: **Nurofen Express 400 mg cápsulas blandas**

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula contiene 400 mg de ibuprofeno

Para obtener una lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula suave

Cápsula de forma ovalada roja transparente de gelatina blanda con un logotipo Nurofen impreso en blanco.

4 DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

~~Alivio sintomático del dolor leve a moderado como las lesiones en tejido blando y dolor muscular, dolor de espalda, migraña, neuralgia, dolor de cabeza, dolor de garganta, dolor dental y dismenorrea, el alivio sintomático de la fiebre, y el dolor y la fiebre del resfrío e influenza. Se propone agregar "síntomas asociados a náuseas y sensibilidad a la luz y el sonido" para la indicación de migraña.~~

~~Este producto médico está indicado en adultos y adolescentes que pesen más de 40 kg (12 años de edad y mayores).~~

Tratamiento sintomático de estados inflamatorios dolorosos leves a moderados y/o estados febriles. Tratamiento de la dismenorrea. Alivio de los síntomas y signos de artritis reumatoidea y osteoartritis.

4.2 Posología y forma de administración

Para el uso oral y uso a corto plazo solamente. Las cápsulas no deben masticarse.

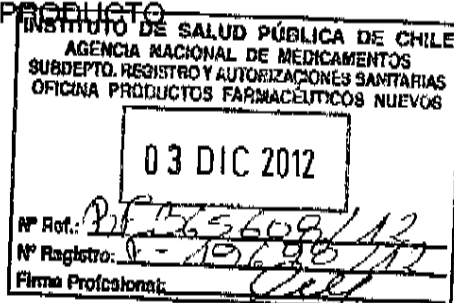
Las reacciones adversas pueden minimizarse utilizando la dosis mínima efectiva durante el tiempo más corto posible y necesaria para controlar los síntomas (ver sección 4.4)

Adultos y adolescentes de entre 40 kg (12 años de edad y mayores). La dosis inicial, una cápsula con agua. Después, si es necesario, una cápsula cada seis horas. No exceda de tres cápsulas (1200 mg) en un periodo de 24 horas.

Si el producto es necesario para más de 3 días en el caso de fiebre y por más de 4 para el tratamiento del dolor, o si los síntomas empeoran el paciente se aconseja consultar a un médico.

Se recomienda que los pacientes con un estómago sensible **deben tomar** Nurofen ~~tomar~~ con los alimentos.

Si se toman poco después de comer, el inicio de la acción de Nurofen se puede retrasar. Si esto sucede no tome Nurofen más de lo recomendado dentro de la sección 4.2 (posología) o hasta que el correcto re-intervalo de dosificación ha pasado.



**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL NUROFEN EXPRESS CÁPSULAS BLANDAS 400 mg

Grupos especiales de pacientes

Ancianos:

No se requiere ajuste de dosis especial.

Debido al posible perfil de efectos no deseados (ver sección 4.4), los ancianos deben ser controlados con especial cuidado.

Insuficiencia renal:

No se requiere reducción de la dosis en pacientes con insuficiencia leve a moderada de la función renal (pacientes con insuficiencia renal grave, ver sección 4.3).

Insuficiencia hepática (ver sección 5.2):

No se requiere reducción de dosis en pacientes con insuficiencia leve a moderada de la función hepática (pacientes con disfunción hepática grave, ver sección 4.3).

Niños y adolescentes:

Para el uso en niños y adolescentes, ver sección 4.3.

4.3 Contraindicaciones

• Hipersensibilidad al principio activo, Ponceau 4R (E124) o cualquiera de sus excipientes de los enumerados en la sección 6.1.

• ~~En pacientes con antecedentes de reacciones de hipersensibilidad (por ejemplo, broncoespasmo, edema, angioedema, rinitis o urticaria) asociado con la ingesta de ácido acetilsalicílico (AAS) u otros medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE).~~

Hipersensibilidad: debido a la potencial hipersensibilidad cruzada con otros AINEs, no deben administrarse a pacientes que han sufrido síntomas de asma, rinitis, urticaria, pólipos nasales, angioedema, broncoespasmo y otros síntomas o reacciones alérgicas o anafilactoideas asociadas a Ácido Acetilsalicílico u otro AINE. En raros casos se han presentado reacciones anafilácticas fatales y asmáticas severas.

No debe usarse AINEs con excepción de Ácido Acetilsalicílico en pacientes en el período post operatorio inmediato a una cirugía de by pass coronario.

• Historia de hemorragia digestiva o perforación, relacionados con el tratamiento anterior con AINEs.

• Historia de úlcera/ hemorragia péptica recurrente o activa, (dos o más episodios diferentes probados de ulceración o sangrado).

• Pacientes con insuficiencia hepática grave, insuficiencia renal grave o insuficiencia cardíaca grave. Ver también la sección 4.4.

• Pacientes con sangrado cerebrovascular activo o de otro tipo.

• Pacientes con ~~de la~~ diátesis hemorrágica o trastornos de la coagulación.

• Pacientes con trastornos de formación sanguínea no aclaradas.

• En pacientes con deshidratación severa (causada por vómitos, diarrea o la ingesta insuficiente de líquidos).

• Durante el último trimestre del embarazo (ver sección 4.6).

• Los adolescentes que pesen menos de 40 kg o menores de 12 años de edad.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NUROFEN EXPRESS CÁPSULAS BLANDAS 400 mg

4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso

Las reacciones adversas pueden minimizarse utilizando la dosis mínima efectiva durante el tiempo más corto posible y necesaria para controlar los síntomas gastrointestinales (véase riesgos gastrointestinales y cardiovasculares a continuación).

- Se requiere precaución en pacientes con ciertas condiciones, que se pueden empeorar:
- Lupus eritematoso sistémico y enfermedad mixta del tejido conectivo - mayor riesgo de meningitis aséptica (ver sección 4.8).
- Trastorno congénito del metabolismo de la porfirina (por ejemplo, porfiria aguda intermitente).
- Trastornos gastrointestinales y enfermedad inflamatoria crónica intestinal (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn) (ver sección 4.8).
- Hipertensión y / o afección cardíaca (ver sección 4.3 y 4.8).
- Insuficiencia renal, la función renal puede deteriorarse (ver secciones 4.3 y 4.8).
- Disfunción hepática (ver secciones 4.3 y 4.8).
- Inmediatamente después de una cirugía mayor.
- En pacientes que presentan reacciones alérgicas a otras sustancias, ya que también están en mayor riesgo de reacciones de hipersensibilidad cuando se usa Nurofen
- En pacientes que sufren de fiebre del heno, pólipos nasales, enfermedades respiratorias crónicas obstructivas, o que tienen antecedentes de enfermedad alérgica, existe un mayor riesgo para ellos de ocurrencia de reacciones alérgicas. Estos pueden presentarse como los ataques de asma (denominada asma a analgésicos). Edema de Quincke o urticaria.

Seguridad Gastrointestinal

El uso concomitante de AINEs, incluyendo inhibidores específicos de la ciclooxigenasa-2, aumenta el riesgo de reacciones adversas (ver sección 4.5) y debe ser evitado.

• **Efectuar seguimiento de los pacientes en tratamiento crónico con AINEs por signos y síntomas de ulceración o sangramiento del tracto gastrointestinal.**

• **Efectuar monitoreo de transaminasas y enzimas hepáticas en pacientes en tratamiento con AINEs, especialmente en aquellos tratados con Nimesulida, Sulindaco, Diclofenaco y Naproxeno**

• **Usar con precaución en pacientes con compromiso de la función cardíaca, hipertensión, terapia diurética crónica, y otras condiciones que predisponen a retención de fluidos, debido a que los AINEs pueden causar la retención de fluidos además de edema periférico.**

• **Se puede producir insuficiencia renal aguda, nefritis intersticial con hematuria, síndrome nefrótico, proteinuria, hiperkalemia, hiponatremia, necrosis papilar renal y otros cambios medulares renales.**

• **Pacientes con falla renal preexistente están en mayor riesgo de sufrir insuficiencia renal aguda. Una descompensación renal se puede precipitar en pacientes en**

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NUROFEN EXPRESS CÁPSULAS BLANDAS 400 mg**

tratamiento por AINEs, debido a una reducción dosis dependiente en la formación de prostaglandinas afectando principalmente a ancianos, lactantes, prematuros, pacientes con falla renal, cardíaca o disfunción hepática, glomerulonefritis crónica deshidratación, diabetes mellitus, septicemia, pielonefritis y depleción de volumen extracelular en aquellos que están tomando inhibidores de la ECA, y/o diuréticos.

Ancianos:

Las personas mayores tienen una mayor frecuencia de reacciones adversas a los AINEs, especialmente sangrado gastrointestinal y perforación que puede ser mortal. (Ver sección 4.2)

Hemorragia Gastrointestinal, úlcera o perforación:

Síntomas de toxicidad gastrointestinal severa tales como inflamación, sangramiento, ulceración y perforación del intestino grueso y delgado pueden ocurrir en cualquier momento con o sin síntomas previos, en pacientes en terapia crónica con AINEs, por lo que se debe estar alerta frente a la presencia de síntomas de ulceración o sangrado.

Sangrado Gastrointestinal (GI), ulceración o perforación, que puede ser mortal se ha reportado con todos los AINEs en cualquier momento durante el tratamiento, con o sin síntomas de advertencia o una historia previa de eventos GI.

Cuando ocurre el sangrado GI o ulceración en pacientes tratados con ibuprofeno, el tratamiento debe ser retirado.

El riesgo de hemorragia GI, úlcera o perforación es mayor con dosis crecientes de AINEs y en pacientes con antecedentes de úlcera, especialmente si se complican con hemorragia o perforación (ver sección 4.3) y en ancianos. Estos pacientes deben comenzar el tratamiento con la dosis más baja disponible. La terapia de combinación con agentes protectores (por ejemplo misoprostol o inhibidores de la bomba de protones) deben ser considerados para estos pacientes, y también para pacientes que requieren dosis bajas de ácido acetilsalicílico concomitante u otros fármacos que puedan aumentar el riesgo gastrointestinal (ver a continuación y sección 4.5).

Los pacientes con un historial de toxicidad GI, particularmente los ancianos, deben informar de cualquier síntoma abdominal inusual (especialmente hemorragia GI), especialmente en las etapas iniciales del tratamiento.

Se recomienda precaución en pacientes que reciben medicamentos concomitantes que puedan incrementar el riesgo de úlcera o hemorragia, como corticoesteroides orales, anticoagulantes como la warfarina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) o antiagregantes plaquetarios como la aspirina (ver sección 4.5).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

NUROFEN EXPRESS CÁPSULAS BLANDAS 400 mg

AINEs deben administrarse con precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad gastrointestinal (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn) ya que estas condiciones pueden exacerbarse (ver sección 4.8).

Reacciones en la piel

Reacciones cutáneas graves, algunas de ellas mortales, incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, se han comunicado muy raramente en asociación con el uso de AINEs (ver sección 4.8). Parece que los pacientes con mayor riesgo de estas reacciones al comienzo del curso del tratamiento: la aparición de la reacción que ocurre en la mayoría de los casos durante el primer mes de tratamiento. Nurofen debe suspenderse a la primera aparición de erupción cutánea, lesiones de la mucosa, o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

Excepcionalmente, la varicela puede ser el origen de complicaciones serias cutáneas y infecciones de los tejidos blandos. Hasta la fecha, la importante función de los AINEs en el empeoramiento de estas infecciones no se puede descartar. Por lo tanto, es conveniente evitar el uso de Nurofen en caso de varicela.

Riesgos cardiovasculares y cerebrovasculares

Debido al riesgo de que se produzcan eventos cardiovasculares severos con el uso de AINEs, a excepción del Ácido Acetilsalicílico, debe evaluarse cuidadosamente la condición del paciente antes de prescribir estos medicamento.

Precaución, se requiere una conversación con su médico o farmacéutico antes de comenzar el tratamiento en pacientes con antecedentes de hipertensión y/o insuficiencia cardíaca, debido a que se ha reportado retención de líquidos, hipertensión y edema en asociación al tratamiento con AINEs.

Ensayos clínicos y datos epidemiológicos sugieren que el uso de ibuprofeno, especialmente en dosis altas (2.400 mg diarios) y en el tratamiento a largo plazo puede estar asociado a un pequeño aumento del riesgo de eventos tromboticos arteriales (por ejemplo infarto de miocardio o accidente cerebrovascular). En general, los estudios epidemiológicos no sugieren que a dosis bajas de ibuprofeno (por ejemplo, 1200 mg al día) se asocie con un mayor riesgo de infarto de miocardio.

Otras notas

Se han producido reacciones anafilactoideas en pacientes asmáticos, sin exposición previa a AINEs, pero que han experimentado previamente rinitis con o sin pólipos nasales o que exhiben broncoespasmo potencialmente fatal después de tomar Ácido Acetilsalicílico u otro AINE.

Graves reacciones de hipersensibilidad aguda (por ejemplo, choque anafiláctico) se observan en muy raras ocasiones. A los primeros signos de una reacción de hipersensibilidad después de tomar / administrar Nurofen debe interrumpir el tratamiento.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL NUROFEN EXPRESS CÁPSULAS BLANDAS 400 mg

Medidas ~~medicamento~~ necesarias, de acuerdo con los síntomas, debe ser iniciada por personal especializado.

El ibuprofeno, principio activo de Nurofen puede inhibir temporalmente la función de ~~la~~ ~~sangre~~ las plaquetas (agregación de trombocitos). Por lo tanto, se recomienda monitorear con cuidado a los pacientes con trastornos de la coagulación.

En la administración prolongada de Nurofen se requiere una comprobación regular la función del hígado, del riñón, así como del conteo sanguíneo.

El uso prolongado de cualquier tipo de analgésico para los dolores de cabeza pueden hacerlos empeorar. Si esta situación se experimenta o se sospecha, se debe recurrir al médico y debe interrumpirse el tratamiento. El diagnóstico de la cefalea por abuso de medicación (CAM) se debe sospechar en pacientes que tienen dolores de cabeza frecuentes o diarios a pesar de (o debido a) el uso regular de medicamentos para el dolor de cabeza.

La ingesta habitual de analgésicos, especialmente la combinación de varios analgésicos, puede dar lugar a daño renal permanente con riesgo de insuficiencia renal (nefropatía por analgésicos). Este riesgo puede aumentar por pérdida de sal y la deshidratación.

A través del consumo concomitante de alcohol, efectos colaterales relacionada al activo, en particular los que conciernen el tracto gastrointestinal o el sistema nervioso central, puede aumentar el uso de AINEs.

Existe alguna evidencia de que los fármacos que inhiben la ciclooxigenasa / síntesis de prostaglandinas pueden provocar un deterioro de la fertilidad femenina por un efecto sobre la ovulación. Esto es reversible con la retirada del tratamiento (ver sección 4.6).

El medicamento contiene sorbitol. Los pacientes con problemas raros hereditarios de intolerancia a la fructosa no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene Ponceau 4R (E 124). Puede causar reacciones alérgicas.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

• Acido acetilsalicílico (dosis bajas):

El ibuprofeno se debe evitar en combinación con ácido acetilsalicílico a menos que a dosis bajas de ácido acetilsalicílico (no superiores a 75 mg al día) y que han sido aconsejado por el médico, ya que esto puede aumentar el riesgo de reacciones adversas (ver sección 4.4). Los datos experimentales sugieren que el ibuprofeno puede inhibir el efecto de dosis bajas de ácido acetilsalicílico sobre la agregación plaquetaria cuando se dosifican de forma concomitante. Sin embargo, la limitación de estos datos y las incertidumbres con respecto a la extrapolación de los datos ex vivo a la situación clínica implica que no se puede hacer ninguna conclusión firme para el uso de ibuprofeno regular y ningún efecto clínico relevante se considera probable para el uso de ibuprofeno ocasional (ver sección 5.1).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NUROFEN EXPRESS CÁPSULAS BLANDAS 400 mg

- **Otros AINEs, incluyendo inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2:**
La administración concomitante de varios AINE puede aumentar el riesgo de úlceras y hemorragias gastrointestinales, debido a un efecto sinérgico. El uso concomitante de ibuprofeno con otros AINEs, por lo tanto, debe evitarse (ver sección 4.4).
- **Digoxina, fenitoína, litio:**
El uso concomitante de Nurofen con digoxina, fenitoína o preparados de litio puede aumentar los niveles séricos de estos medicamentos. Por lo general no se requiere un chequeo de niveles séricos de litio, digoxina y fenitoína con el uso correcto de Nurofen (un máximo de 4 días).
- **Corticosteroides:**
Los corticosteroides, ya que pueden aumentar el riesgo de reacciones adversas, especialmente del tracto gastrointestinal (hemorragia o úlcera gastrointestinal). (Ver sección 4.3)
- **Antiagregantes plaquetarios e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI5):**
Aumento del riesgo de sangrado gastrointestinal. (Ver sección 4.4).
- **Anticoagulantes:**
Los AINEs pueden potenciar el efecto de los anticoagulantes, como warfarina (ver sección 4.4).
- **Probenecid y Sulfpirazona:**
Los medicamentos que contienen probenecid o sulfpirazona pueden retrasar la excreción del ibuprofeno.
- **Diuréticos, inhibidores de la ECA, bloqueadores betareceptor y antagonistas de la angiotensina-II:**
Los AINEs pueden reducir el efecto de los diuréticos y otros fármacos antihipertensivos. En algunos pacientes con función renal comprometida (por ejemplo, pacientes deshidratados o pacientes ancianos con función renal comprometida) la co-administración de un inhibidor de la ECA, bloqueadores betareceptor o antagonista de la angiotensina-II y los agentes que inhiben la ciclooxigenasa puede resultar en un mayor deterioro de la función renal, incluyendo una posible insuficiencia renal aguda, que suele ser reversible. Por lo tanto, la combinación debe administrarse con precaución, especialmente en los ancianos. Los pacientes deben estar adecuadamente hidratados y se debe considerar la monitorización de la función renal al inicio del tratamiento concomitante, y después periódicamente.
- **Diuréticos ahorradores de potasio:**
La administración concomitante de Nurofen y de diuréticos ahorradores de potasio puede conducir a la hiperpotasemia (se recomienda monitorear los niveles séricos de potasio).
- **Metotrexato:**

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NUROFEN EXPRESS CÁPSULAS BLANDAS 400 mg**

La administración de Nurofen dentro de las 24 horas antes o después de la administración de metotrexato puede llevar a concentraciones elevadas de metotrexato y un aumento de su efecto tóxico.

• **Ciclosporina:**

El riesgo de un efecto perjudicial de riñón debido a la ciclosporina se incrementa a través de la administración concomitante de ciertos medicamentos antiinflamatorios no esteroides. Este efecto también no se puede descartar por una combinación de ciclosporina con ibuprofeno.

• **Tacrolimus:**

El riesgo de nefrotoxicidad es mayor si los dos medicamentos se administran de forma concomitante.

• **Zidovudina:**

Hay evidencia de un mayor riesgo de hemartrosis y hematoma en el hemofílicos VIH (+), que reciben tratamiento concomitante con zidovudina e ibuprofeno. Aumento del riesgo de toxicidad hematológica cuando los AINEs se administran con zidovudina.

• **Sulfonilureas:**

Investigaciones clínicas han demostrado interacciones entre los medicamentos antiinflamatorios no esteroidales y antidiabéticos (sulfonilureas). Aunque la interacción entre el ibuprofeno y sulfonilureas no se han descrito hasta la fecha, una verificación de los valores de glucosa en la sangre se recomienda como medida de precaución en la ingesta concomitante.

• **Antibióticos: Quinolona**

Los datos en animales indican que los AINEs pueden aumentar el riesgo de convulsiones asociadas con las quinolonas. Los pacientes que toman AINEs y quinolonas pueden tener un mayor riesgo de desarrollo de convulsiones.

• **Mifepristona:**

Los AINE no debe utilizarse durante 8-12 días después de la administración de la mifepristona como los AINE pueden reducir el efecto de la mifepristona.

4.6 Fertilidad, Embarazo y lactancia

Embarazo:

La inhibición de la síntesis de prostaglandinas puede afectar adversamente el embarazo y/o el desarrollo embrionario/fetal. Los datos de estudios epidemiológicos aumentan la preocupación sobre un aumento del riesgo de aborto involuntario y de malformaciones cardíacas y gestosquisis tras el uso de un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas en el embarazo temprano. El riesgo absoluto de malformación cardiovascular aumentó desde menos del 1%, hasta aproximadamente un 1,5%. El riesgo se cree que aumenta con la dosis y la duración del tratamiento.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NUROFEN EXPRESS CÁPSULAS BLANDAS 400 mg

En los animales, la administración de un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas ha mostrado como resultado un aumento de pérdidas pre-y post-implantación y mortalidad embrio-fetal. Además, el aumento de la incidencia de varias malformaciones, incluyendo cardiovasculares, han sido reportadas en animales que recibieron un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas durante el periodo organo-genético.

Durante el primer y segundo trimestre del embarazo, el ibuprofeno no debe administrarse a menos que sea estrictamente necesario. Si el ibuprofeno es utilizado por una mujer que desea concebir, o durante el primer y segundo trimestre del embarazo, la dosis debe mantenerse lo más baja y la duración del tratamiento debe ser lo más corta posible.

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

- Al feto
 - Toxicidad cardiopulmonar (con cierre prematuro del ductus arterioso y hipertensión pulmonar);
 - Disfunción renal, que puede progresar a un fallo renal con oligo-hidroamniosis;
- A la madre y el neonato, al final del embarazo:
 - Posible prolongación del tiempo de sangrado, un efecto antiagregante que puede ocurrir incluso a dosis muy bajas;
 - Inhibición de las contracciones uterinas dando lugar una labor de parto retardado o prolongado.

En consecuencia, el ibuprofeno está contraindicado durante el tercer trimestre del embarazo.

Lactancia:

El ibuprofeno y sus metabolitos pueden pasar en bajas concentraciones en la leche materna. No se observaron efectos dañinos a los niños conocidos hasta la fecha, por lo que a corto plazo la interrupción la lactancia materna con un tratamiento a la dosis recomendada para el dolor y la fiebre, en general no será necesario.

Fertilidad:

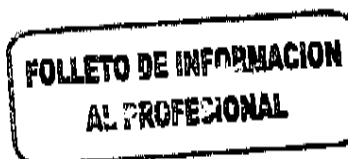
El uso de ibuprofeno puede afectar la fertilidad femenina. Este efecto es reversible con el retiro del tratamiento.

Por lo tanto el uso de ibuprofeno no está recomendado en mujeres que tienen dificultades para quedar embarazadas (ver sección 4.4.).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Los pacientes que sufren trastornos mareos, somnolencia, vértigo o visual mientras estén tomando ibuprofeno, deben evitar conducir o utilizar maquinaria. Una sola administración o el uso a corto plazo de ibuprofeno por lo general no justifican la adopción de precauciones especiales. Esto se aplica dosis mayores y en combinación con el alcohol.

4.8 Reacciones adversas



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL NUROFEN EXPRESS CÁPSULAS BLANDAS 400 mg

La lista de las siguientes reacciones adversas comprende todas las reacciones adversas que se han conocido durante el tratamiento con ibuprofeno, también aquellos con terapia de altas dosis a largo plazo en pacientes con reumatismo. Las frecuencias establecidas, que se extienden más allá de informes muy raros, se refieren al uso a corto plazo de dosis diarias de hasta un máximo de 1200 mg de ibuprofeno para formas de dosificación orales y un máximo de 1800 mg para supositorios.

Con las siguientes reacciones adversas a los medicamentos, debe tenerse en cuenta que son en su mayoría dependiente de la dosis y varían individualmente.

Los eventos adversos más comúnmente observados son de naturaleza gastrointestinal. Las úlceras pépticas, perforación o hemorragia gastrointestinal, a veces mortal, especialmente en ancianos, pueden ocurrir (ver sección 4.4). Náuseas, vómitos, diarrea, flatulencia, estreñimiento, dispepsia, dolor abdominal, melena, hematemesis, estomatitis ulcerativa, exacerbación de colitis y enfermedad de Crohn (ver sección 4.4) se han reportado después de la administración. Menos frecuentemente, se ha observado gastritis. Particularmente el riesgo de que se produzca hemorragia gastrointestinal es dependiente del intervalo de dosis y la duración de su uso.

Edema, hipertensión e insuficiencia cardíaca se han reportado en asociación con el tratamiento con AINEs.

Ensayos clínicos y datos epidemiológicos sugieren que el uso de ibuprofeno, sobre todo en dosis altas (2.400 mg diarios), y en el tratamiento a largo plazo puede estar asociada con un pequeño aumento del riesgo de eventos tromboticos arteriales (por ejemplo infarto de miocardio o ictus) (ver sección 4.4).

Reacciones de hipersensibilidad se han reportado y éstos pueden consistir en:

- (a) Reacciones alérgicas no específicas y anafilaxia
- (b) Reactividad de las vías respiratorias, asma, por ejemplo, asma agravada, broncoespasmo, disnea
- (c) diversas reacciones en la piel, por ejemplo, prurito, urticaria, angioedema y dermatosis más raramente exfoliativas y con ampollas (también necrólisis epidérmica y eritema multiforme)

El paciente debe ser instruido para informar a un médico y que dejar de tomar Nurofen Express si se presenta alguno de los anteriores.

Tenga en cuenta que dentro de cada intervalo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de seriedad.

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
Común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)
Poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)
Raras ($\geq 1/10000$ y $< 1/1000$)
Muy raros ($< 1/10000$)

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NUROFEN EXPRESS CÁPSULAS BLANDAS 400 mg

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Infecciones e infestaciones:

Muy raras: se ha descrito exacerbación de la inflamación relacionada con infecciones (por ejemplo, desarrollo de fascitis necrotizante), coincidiendo con el uso de medicamentos anti-inflamatorios no esteroidales. Esto está posiblemente asociado con el mecanismo de acción de los fármacos anti-inflamatorios no esteroidales.

Si aparecen signos de una infección o empeoran durante el uso de Nurofen, se recomienda al paciente, acudir a un médico sin demora. Esto está para ser investigado si hay una indicación de un terapia con anti-infeccioso/antibióticos.

Los síntomas de meningitis aséptica con el cuello rígido, dolor de cabeza, náuseas, vómitos, fiebre o disminución del nivel de conciencia se observa durante el ibuprofeno. Los pacientes con trastornos autoinmunes (lupus eritematoso sistémico, enfermedad mixta del tejido conectivo) parecen estar predispuestos.

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático:

Muy raras: alteraciones en la formación de la sangre (anemia, leucopenia, trombocitopenia, pancitopenia, agranulocitosis). Los primeros síntomas pueden ser fiebre, dolor de garganta, heridas superficiales en la boca, síntomas de influenza, laxitud severa, sangrado de la nariz y sangrado de piel. En tales casos, el paciente debe ser aconsejado de suspender inmediatamente el tratamiento, evitar cualquier automedicación con analgésicos o antipiréticos y consultar a un médico.

El conteo sanguíneo debe controlarse regularmente en el tratamiento a largo plazo.

Trastornos del sistema inmunológico (hipersensibilidad):

Poco frecuentes: reacciones de hipersensibilidad con urticaria y prurito, así como ataques de asma (posiblemente con una caída de la presión arterial).

Muy raras: reacciones de hipersensibilidad graves en general. Los síntomas pueden ser: hinchazón de la cara, lengua y laringe, disnea, taquicardia, hipotensión, (anafilaxia, angioedema o shock grave).

Exacerbación del asma y broncoespasmo.

Trastornos psiquiátricos:

Muy raras: reacciones psicóticas, depresión.

Trastornos del sistema nervioso:

Poco frecuentes: trastornos nerviosos centrales, tales como dolor de cabeza, mareos, insomnio, agitación, irritabilidad o cansancio

Trastornos oculares:

Poco frecuentes: Alteraciones visuales

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NUROFEN EXPRESS CÁPSULAS BLANDAS 400 mg**

Desórdenes del oído y del laberinto:

Raro: tinnitus

Trastornos cardíacos:

Muy raros: Palpitaciones, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio

Trastornos vasculares:

Muy raras: hipertensión arterial

Trastornos gastrointestinales:

Frecuentes: trastornos gastrointestinales, como dispepsia, pirosis, dolor abdominal, náuseas, vómitos, flatulencia, diarrea, estreñimiento y gastrointestinales, leves pérdidas de sangre que pueden causar anemia en casos excepcionales

Poco frecuentes: úlceras gastrointestinales, potencialmente con hemorragia y perforación. Estomatitis ulcerativa, exacerbación de colitis y enfermedad de Crohn (ver sección 4.4), gastritis

Muy raras: pancreatitis, esofagitis, formación de estenosis en el intestino.

El paciente debe ser instruido de suspender el medicamento y acudir a un médico de inmediato si se presenta dolor severo en la parte superior del abdomen, melena o si ocurre hematemesis.

Trastornos hepatobiliares:

Muy raras: disfunción hepática, daño hepático, particularmente en terapia a largo plazo, insuficiencia hepática, hepatitis aguda.

Desórdenes de la piel y del tejido subcutáneo:

Muy raras: reacciones con ampollas incluyendo síndrome Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, alopecia. En casos excepcionales, puede ocurrir durante una infección por varicela, infecciones graves de la piel y complicaciones de los tejidos blandos (véase también "Las infecciones e infestaciones").

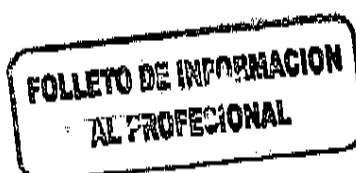
Trastornos renales y urinarios:

Raros: daños en el tejido del riñón (necrosis papilar) y concentraciones elevadas de ácido úrico en la sangre también puede ocurrir en raras ocasiones.

Muy raras: formación de edemas, sobre todo en pacientes con hipertensión arterial o insuficiencia renal, síndrome nefrótico, nefritis intersticial que puede estar acompañada por una insuficiencia renal aguda. Por lo que la función renal, deben ser revisados regularmente.

4.9 Sobredosis

En adolescentes y adultos el efecto dosis-respuesta no tiene un corte claro. La vida media en caso de sobredosis es 1.5-3 horas



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL NUROFEN EXPRESS CÁPSULAS BLANDAS 400 mg

Los síntomas

La mayoría de los pacientes que han ingerido cantidades clínicamente importantes de los AINEs no desarrollarán más que náuseas, vómitos, dolor epigástrico, o más raramente diarrea. Tinnitus, dolor de cabeza y sangrado gastrointestinal son también posibles. En una intoxicación más grave, la toxicidad se ve en el sistema nervioso central, que se manifiesta como mareo, somnolencia, excitación ~~vez en cuando~~ y desorientación o coma. De ~~vez en cuando~~ Puede ocurrir que los pacientes desarrollan convulsiones. En una intoxicación grave puede ocurrir acidosis metabólica y el tiempo de protrombina/ INR puede ser prolongado, probablemente debido a la interferencia con la acción de los factores de coagulación circulantes.

Puede ocurrir Insuficiencia renal aguda y daños en el hígado. La exacerbación del asma es posible en los asmáticos.

El manejo

El tratamiento debe ser sintomático y de soporte e incluye el mantenimiento de una vía aérea despejada y control de los signos cardíacos y vitales hasta que estabilización.

Considere la posibilidad de la administración oral de carbón activado si el paciente se presenta con menos de 1 hora de la ingestión de una cantidad potencialmente tóxica. Si se presentan convulsiones frecuentes o prolongadas, deben ser tratados con diazepam por vía intravenosa o lorazepam. Dar broncodilatadores para el asma.

5. Propiedades farmacológicas

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: productos antiinflamatorios y antirreumáticos no esteroideos, derivados del ácido propiónico.

Código ATC: M01AE01

Nurofen es un antiinflamatorio no esterooidal (AINE) que en los modelos de experimentación animal convencionales de la inflamación ha demostrado ser eficaz a través de la inhibición de la síntesis de prostaglandinas. En los seres humanos, ibuprofeno reduce la inflamación relacionados con el dolor, inflamación y fiebre. Además, el ibuprofeno inhibe reversiblemente la agregación plaquetaria inducida por ADP y colágeno.

Los datos experimentales sugieren que el ibuprofeno puede inhibir el efecto a dosis bajas de AAS en la agregación de las plaquetas cuando se dosifican de forma concomitante. En un estudio, cuando una dosis única de 400 mg de ibuprofeno fue tomada dentro de 8 h antes de o dentro de 30 minutos después de la dosificación de AAS de liberación inmediata (81 mg), se produce una disminución del efecto del AAS en la formación de tromboxano de la agregación plaquetaria. Sin embargo, las limitaciones de estos datos y las incertidumbres con respecto a la extrapolación de los datos in vivo a la situación clínica implica que no hay ninguna conclusión firme para el uso de ibuprofeno regular y ningún efecto clínicamente relevante se considera probable para el uso de ibuprofeno ocasional.

Nurofen Express 400 mg Cápsulas de Gelatina Blanda funciona dos veces más rápido que los comprimidos de Nurofen (ibuprofeno) comprimidos estándar. Esta afirmación se basa en

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

NUROFEN EXPRESS CÁPSULAS BLANDAS 400 mg

el análisis de T_{max} presentado en el estudio de biodisponibilidad R07-1009 y analizado en la monografía.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

En la administración oral, el ibuprofeno se absorbe parcialmente en el estómago y luego completamente en el intestino delgado.

Tras el metabolismo hepático (hidroxilación, carboxilación, conjugación), los metabolitos farmacológicamente inactivos se eliminan por completo, principalmente por vía renal (90%), pero también con la bilis. La vida media de eliminación en individuos sanos y aquellos con enfermedades del hígado y al riñón es de 1,8 - 3,5 horas. La unión plasma-proteína de es aproximadamente 99%.

Los niveles plasmáticos máximos tras la administración oral de una forma farmacéutica de liberación normal (comprimido) se alcanzan después de 1 - 2 horas. El ibuprofeno se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal tras la administración oral. En un estudio farmacocinético (R07-1009), el tiempo de los niveles plasmáticos máximos (T_{max} medio) en ayunas, para los comprimidos de liberación normal ibuprofeno en forma ácido (tabletas Nurofen) fue de 90 min en comparación con 40 min con Nurofen cápsulas blandas. El ibuprofeno se detecta en el plasma durante más de 8 horas después de la administración de Nurofen.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

La toxicidad subcrónica y crónica del ibuprofeno en experimentos con animales se observó principalmente en forma de lesiones y ulceraciones en el tracto gastro-intestinal. In vitro e in vivo estudios proporcionaron ninguna evidencia clínicamente relevante de un potencial mutagénico de ibuprofeno. En estudios en ratas y ratones no hay evidencia de efectos cancerígenos del ibuprofeno. El ibuprofeno condujo a la inhibición de la ovulación en conejos, así como la perturbación de la implantación en varias especies animales (conejo, rata, ratón). Los estudios experimentales han demostrado que el ibuprofeno atraviesa la placenta, para las dosis tóxicas para la madre, una mayor incidencia de malformaciones (por ejemplo, defectos del septo ventricular) se observó. En estudios con animales se ha observado que el uso de AINEs, que inhiben la síntesis de prostaglandinas, puede aumentar la incidencia de distocia y retraso del parto.

6 DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Macrogol 600

Hidróxido de potasio

Agua purificada

Composición de la cápsula blanda:

Gelatina

Sorbitol líquido

Agua purificada

Colorante rojo cochinilla, Ponceau 4R

Lecitina

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NUROFEN EXPRESS CÁPSULAS BLANDAS 400 mg

Triglicéridos de cadena media
Tinta de grabado color blanco: trazas

* Composición de la tinta de grabado color blanco:

Agua purificada
Dióxido de titanio (E171)
Propilenglicol
Alcohol isopropílico
HPMC 2910 /Hipromelosa 3cP (E464)

6.2 Incompatibilidades

No se aplica.

6.3 Periodo de validez

2 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

No almacenar por encima de 25 ° C. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

No refrigerar o congelar.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blisters, de color blanco opaco de PVC / PVDC y aluminio. Cada blister contiene ~~2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20, 24, 30, 40 o 50~~ X cápsulas blandas. En estuches de cartulina y contiene folleto de información al paciente, ~~todos los tamaños de envase pueden estar comercializados.~~

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.

7 REFERENCIAS

Monografía presentada para el producto.

Amdekar, Y. K. and R. Z. Desai (1985). "Antipyretic activity of ibuprofen and paracetamol in children with pyrexia." Br J Clin Pract 39(4): 140-3.

Andersohn, F., R. Schade, et al. (2006). "Cyclooxygenase-2 selective nonsteroidal antiinflammatory drugs and the risk of ischemic stroke: a nested case-control study." Stroke 37(7): 1725-30.

Bak, S., M. Andersen, et al. (2003). "Risk of stroke associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs: a nested case-control study." Stroke 34(2): 379-86.

Bourne, M. S. and S. Bently (1980). "Enhanced recovery from sports injuries. A comparison of ibuprofen and Paracetamol." Br. J. Clin. Pract. Suppl.6.

Brater, D. C. (1998). Renal safety of ibuprofen; pharmacokinetic aspects. Safety and Efficacy of Non-Prescription (OTC) Analgesics and NSAIDS. K. D. Rainsford and M. C. Powanda, Kluwer Academic Publishers: 73-76.

Bresalier, R. S., R. S. Sandler, et al. (2005). "Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial." N Engl J Med 352(11): 1092-102.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

NUROFEN EXPRESS CÁPSULAS BLANDAS 400 mg

- British National Formulary, British Medical Association and The Pharmaceutical Press. Electronic Version. Accessed 07/01/2011 at www.medicinescomplete.com
- Brocks, D. R. and F. Jamali (1999). The Pharmacokinetics of Ibuprofen in humans and animals. *Ibuprofen A Critical Bibliographic Review*. K. D. Rainsford, Taylor and Francis Limited; 124.
- Busson, M. (1980). "A double blind multicentre comparison of ibuprofen and placebo in colds, chills and non-specific headaches." The Boots company PLC Research Report No. M80087.
- Busson, M. (1986). "Update on ibuprofen: review article." *J Int Med Res* 14(2): 53-62.
- Chan, W. Y., M. Y. Dawood, et al. (1981). "Prostaglandins in primary dysmenorrhea. Comparison of prophylactic and nonprophylactic treatment with ibuprofen and use of oral contraceptives." *Am J Med* 70(3): 536-41.
- Chen, C. Y. and C. S. Chen (1995). "Stereoselective disposition of ibuprofen in patients with compromised renal haemodynamics." *Br J Clin Pharmacol* 40(1): 67-72.
- Codispoti J, Prior MJ, Fu M, Harte CM and Nelson EB (2001) Efficacy of nonprescription doses of ibuprofen for treating migraine headache. a randomized controlled trial. *Headache* 41:665-679.
- Cooper, S. A., S. E. Needle, et al. (1977). "Comparative analgesic potency of aspirin and ibuprofen." *J Oral Surg* 35(11): 898-903.
- Corson, S. L. and R. J. Bolognese (1978). "Ibuprofen therapy for dysmenorrhea." *J Reprod Med* 20(5): 246-52.
- Court, H., P. Streete, et al. (1983). "Acute poisoning with ibuprofen." *Hum Toxicol* 2(2): 381-4.
- Crampton, E. L., R. C. Glass, et al. (1984). "Boots Company Research Report: The Pharmacokinetics of Ibuprofen in Elderly and Young Subjects."
- Davies, N. M. (1998). "Clinical pharmacokinetics of ibuprofen. The first 30 years." *Clin Pharmacokinet* 34(2): 101-54.
- Diener HC, Bussone G, de LH, Eikermann A, Englert R et al, (2004) Placebo-controlled comparison of effervescent acetylsalicylic acid, sumatriptan and ibuprofen in the treatment of migraine attacks. *Cephalalgia* 24: 947-954.
- Dionne, R. A. and S. A. Cooper (1978). "Evaluation of preoperative ibuprofen for postoperative pain after removal of third molars." *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 45(6): 851-6.
- Dollery, C. (1999). *Ibuprofen. Therapeutic Drugs*. C. Dollery, Edinburgh, Churchill Livingstone. 2: 11-13.
- Doyle, G., S. Furey, et al. (1999). "Gastrointestinal safety and tolerance of ibuprofen at maximum over-the-counter dose." *Aliment Pharmacol Ther* 13(7): 897-906.
- Duff, G. W. (2006). "Safety of Selective and non-selective NSAIDs." *NSAIDs: Letter to Healthcare Professionals*.
- FDA (2005a). "Analysis and recommendations for Agency action regarding non-steroidal anti-inflammatory drugs and cardiovascular risk."
<http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/COX2/NSAIDdecisionMemo.pdf>. (accessed 21 January 2011).
- FDA (2005b). "Revised Supplemental Request Letter and Labelling Template (for Over-the-Counter Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug Products)."
<http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/COX2/NSAIDOTCSupplLTRrevised.pdf>. (accessed 21 January 2011).
- FDA (2008). "Concomitant Use of Ibuprofen and Aspirin: Potential for Attenuation of the Anti-Platelet Effect of Aspirin."
http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/ibuprofen/science_paper.htm. (accessed 24 January 2011).
- Fraser, I. S. and G. McCarron (1987). "Ibuprofen is a useful treatment for primary dysmenorrhoea." The Boots Company PLC Research Report No. M87039.
- Freeland, G. R., R. S. Northington, et al. (1988). "Hepatic safety of two analgesics used over the counter: ibuprofen and aspirin." *Clin Pharmacol Ther* 43(5): 473-9.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NUROFEN EXPRESS CÁPSULAS BLANDAS 400 mg

- Fries, J. F. and B. Bruce (2003). "Rates of serious gastrointestinal events from low dose use of acetylsalicylic acid, acetaminophen, and ibuprofen in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis." *J Rheumatol* 30(10): 2226-33.
- Furey, S. A., R. Vargas, et al. (1993). "Renovascular effects of nonprescription ibuprofen in elderly hypertensive patients with mild renal impairment." *Pharmacotherapy* 13(2): 143-8.
- Gaitonde, B. B., K. Dattani, et al. (1973). "Antipyretic activity of ibuprofen (Brufen)." *J Assoc Physicians India* 21(7): 579-84.
- García Rodríguez, L. A., R. Williams, et al. (1994). "Acute liver associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs and the role of risk factors." *Arch. Intern. Med.* 154: 311-316.
- Goldstein J, Silberstein SD, Saper J, Ryan RE et al. (2008) Acetaminophen, aspirin, and caffeine in combination versus ibuprofen for acute migraine: results from a multicenter, double-blind, randomized, parallel-group, singledose, placebo-controlled study. *Headache* 2006 Mar 46:444-453.
- Goswick, C. B. (1983). "Ibuprofen versus propoxyphene hydrochloride and placebo in acute musculoskeletal trauma." *Curr. Ther. Res.* 34: 685-692.
- Haase, W. and M. Fischer (1991). "[Statistical meta-analysis of multicenter clinical studies of ibuprofen with regard to cohort size]." *Z Rheumatol* 50 Suppl 1: 77-83.
- Halbert, D. R. and L. M. Demers (1978). "A clinical trial of indomethacin and ibuprofen in dysmenorrhea." *J Reprod Med* 21(4): 219-22.
- Hall, A. H., S. C. Smolinske, et al. (1986). "Ibuprofen overdose: 126 cases." *Ann Emerg Med* 15(11): 1308-13.
- Halpern, S. M., R. Fitzpatrick, et al. (1993). "Ibuprofen toxicity. A review of adverse reactions and overdose." *Adverse Drug React Toxicol Rev* 12(2): 107-28.
- Hamalainen ML, Hoppu K, Valkeila E and Santavuori P. Ibuprofen or acetaminophen for the acute treatment of migraine in children. *Neurology* 48, 103-107. 1997.
- Hernandez-Diaz, S., C. Varas-Lorenzo, et al. (2006). "Non-steroidal antiinflammatory drugs and the risk of acute myocardial infarction." *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 98(3): 266-74.
- Hunt, L. W. and E. C. Rosenow, 3rd (1992). "Asthma-producing drugs." *Ann Allergy* 68(6): 453-62.
- Johnson, J. H., H. Jick, et al. (1985). "A followup study of ibuprofen users." *J Rheumatol* 12(3): 549-52.
- Kandath, P. W., M. K. Joshi, et al. (1984). "Comparative evaluation of antipyretic activity of ibuprofen and aspirin in children with pyrexia of varied aetiology." *J Int Med Res* 12(5): 292-7.
- Karttunen P, Saano V, Paronen P, Pcura P and Vidgren M (1990) Pharmacokinetics of ibuprofen in man: a single-dose comparison of two over-the-counter, 200 mg preparations. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 28:251-255.
- Kearney, P. M., C. Baigent, et al. (2006). "Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Metaanalysis of randomised trials." *BMJ* 332(7553): 1302-8.
- Kellstein, D. E., J. A. Waksman, et al. (1999). "The safety profile of nonprescription ibuprofen in multiple-dose use: a meta-analysis." *J Clin Pharmacol* 39(5): 520-32.
- Kellstein DE, Lipton RB, Geetha R, Koronkiewicz K, Evans FT, Stewart WF, Wilkes K, Furey SA, Subramanian T and Cooper SA (2000) Evaluation of a novel solubilized formulation of ibuprofen in the treatment of migraine headache: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. *Cephalalgia: an international journal of headache* May 2000, vol. 20(4):233-243.
- Kent Kwok, C. and A. R. Feinstein (1986). "Rates of sensitivity reactions to aspirin: Problems in interpreting the data." *Clin. Pharmacol. Ther.* 40: 494-505.
- Kulkarni, V. N. (1981). "Comparative evaluation of ibuprofen, oxyphenbutazone, and paracetamol in soft-tissue injuries." *The Boots company PLC Research Report No. M81008.*
- Lamb, C. and J. A. Cantrill (1995). "Asthma patients' usage of over-the-counter medicines and complimentary remedies." *Pharm. J.* 254: 802-804.
- Lanza, F. L. (1984). "Endoscopic studies of gastric and duodenal injury after the use of ibuprofen, aspirin, and other nonsteroidal anti-inflammatory agents." *Am J Med* 77(1A): 19-24.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

NUROFEN EXPRESS CÁPSULAS BLANDAS 400 mg

- Laska EM, Sunshine A, Marrero I, Olson N, Siegel C and McCormick N (1986) The correlation between blood levels of ibuprofen and clinical analgesic response. *Clin Pharmacol Ther* 40: 1-7.
- Larkin, R. M., D. E. Van Orden, et al. (1979). "Dysmenorrhea: treatment with an antiprostaglandin." *Obstet Gynecol* 54(4): 456-60.
- Lee, T. A., B. Bartle, et al. (2007). "Impact of NSAIDs on mortality and the effect of preexisting coronary artery disease in US veterans." *Am J Med* 120(1): 98 e9-16.
- Lee, T. H. (1993). "Mechanism of bronchospasm in aspirin-sensitive asthma." *Am Rev Respir Dis* 148(6 Pt 1): 1442-3.
- Lesko, S. M. and A. A. Mitchell (1995). "An assessment of the safety of pediatric ibuprofen. A practitioner-based randomized clinical trial." *Jama* 273(12): 929-33.
- Maillard, M. and M. Burnier (2006). "Comparative cardiovascular safety of traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs." *Expert Opin Drug Saf* 5(1): 83-94.
- Mann, J. F., M. Goerig, et al. (1993). "Ibuprofen as an over-the-counter drug: is there a risk for renal injury?" *Clin Nephrol* 39(1): 1-6.
- McGettigan, P. and D. Henry (2006). "Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase: a systematic review of the observational studies of selective and nonselective inhibitors of cyclooxygenase 2." *Jama* 296(13): 1633-44.
- McKeever, T. M., S. A. Lewis, et al. (2005). "The association of acetaminophen, aspirin, and ibuprofen with respiratory disease and lung function." *Am J Respir Crit Care Med* 171(9): 966-71.
- MHRA (2005). "Cardiovascular Safety of Non-Steroidal Anti-inflammatory Drugs Overview of Keydata."
http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=CON2022711&RevisionSelectionMethod=Latest (accessed 21 January 2011).
- Mills, R. F., S. S. Adams, et al. (1973). "The metabolism of ibuprofen." *Xenobiotica* 3(9): 589-98.
- Milsom, I. and B. Andersch (1985). "Ibuprofen and naproxen-sodium in the treatment of primary dysmenorrhea: a double-blind cross-over study." *Int J Gynaecol Obstet* 23(4): 305-10.
- Misra UK, Jose M and Kalita J (2004) Rofecoxib versus ibuprofen for acute treatment of migraine: A randomised placebo controlled trial. *Postgrad Med J* December 2004; 80(950): 720-3.
- Misra UK, Kalita J and Yadav RK (2007) Rizatriptan vs. ibuprofen in migraine: a randomised placebo-controlled trial. *The journal of headache and pain* Jun 2007; 8 (3): 175-9.
- Moore, N. (2007). "Ibuprofen: a journey from prescription to over-the-counter use." *J R Soc Med* 100 Suppl 48: 2-6.
- Moore, N., E. Van Ganse, et al. (1999). "The PAIN Study: Paracetamol, Aspirin and Ibuprofen New Tolerability Study." *Clin. Drug. Invest.* 18(2): 89-98.
- Morrison, A., D. R. Ramey, et al. (2007). "Systematic review of trials of the effect of continued use of oral non-selective NSAIDs on blood pressure and hypertension." *Curr Med Res Opin* 23(10): 2395-404.
- Morrison, J. C., F. W. Ling, et al. (1980). "Analgesic efficacy of ibuprofen for treatment of primary dysmenorrhea." *South Med J* 73(8): 999-1002.
- Muckle, D. S. (1974). "Comparative study of ibuprofen and aspirin in soft-tissue injuries." *Rheumatol Rehabil* 13(3): 141-7.
- Nebe J (1995) Low dose ibuprofen in self-medication of mild to moderate headache: a comparison with acetylsalicylic acid and placebo. *Cephalalgia* 15:531-535.
- Noyelle, R. M., D. M. Crossland, et al. (1987). "Ibuprofen, aspirin and paracetamol compared in a community study." *Pharm. J.*: 561-564.
- Olson NZ, Otero AM, Marrero I, Tirado S, Cooper S, Doyle G, Jayawardena S and Sunshine A (2001) Onset of analgesia for liquigel ibuprofen 400 mg, acetaminophen 1000 mg, ketoprofen 25 mg, and placebo in the treatment of postoperative dental pain. *J Clin Pharmacol* 41:1238-1247
- Pearce, I., G. J. Frank, et al. (1983). "Ibuprofen compared with paracetamol in migraine." *Practitioner* 227(1377): 465-7.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NUROFEN EXPRESS CÁPSULAS BLANDAS 400 mg

- Phadke, M. A., P. V. Paranjape, et al. (1985). "Ibuprofen in children with infective disorders--antipyretic efficacy." *Br J Clin Pract* 39(11-12): 437-40.
- Pispati, P. K. and e. al. (1980). "Monitored Release Trials - A case study with ibuprofen." *Indian Journal of Pharmacy* 12(3): 173-180.
- Pulkkinen, M. O. and A. I. Csapo (1979). "Effect of ibuprofen on menstrual blood prostaglandin levels in dysmenorrhic women." *Prostaglandins* 18(1): 137-42.
- Rabinovitz, M. and D. H. Van Thiel (1992). "Hepatotoxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs." *Am J Gastroenterol* 87(12): 1696-704.
- Rainsford, K. D., S. C. Roberts, et al. (1997). "Ibuprofen and paracetamol: relative safety in non-prescription dosages." *J Pharm Pharmacol* 49(4): 345-76.
- Rondeau, P. L., E. Yeung, et al. (1980). "Dental surgery pain analgesic." *J Can Dent Assoc* 46(7): 433-9.
- Roumie, C. L., E. F. Mitchel, Jr., et al. (2008). "Nonaspirin NSAIDs, cyclooxygenase 2 inhibitors, and the risk for stroke." *Stroke* 39(7): 2037-45.
- Rudy, A. C., P. M. Knight, et al. (1995). "Enantioselective disposition of ibuprofen in elderly persons with and without renal impairment." *J Pharmacol Exp Ther* 273(1): 88-93.
- Ryan, R. E. (1977). "Motrin--a new agent for the symptomatic treatment of muscle contraction headache." *Headache* 16(6): 280-3.
- Sampson, A. P. (1999). Drug Induced asthma: NSAIDs, beta -blockers and ACE inhibitors. *Difficult Asthma*. S. T. Holgate, H. A. Boushey and L. M. Fabbri, Martin Dunitz Ltd: 129.
- Sandriani, G., L. Ruiz, et al. (1992). "Central analgesic activity of ibuprofen. A neurophysiological study in humans." *Int J Clin Pharmacol Res* 12(4): 197-204.
- Schachtel, B. P., J. M. Fillingim, et al. (1988). "Sore throat pain in the evaluation of mild analgesics." *Clin Pharmacol Ther* 44(6): 704-11.
- Schachtel BP, Cleves GS, Konerman JP, Brown AT and Markham AO (1994) A placebocontrolled model to assay the onset of action of nonprescription-strength analgesic drugs. *Clin Pharmacol Ther* 55: 464-470.
- Schachtel BP, Furey SA and Thoden WR (1996) Nonprescription ibuprofen and acetaminophen in the treatment of tension-type headache. *J Clin Pharmacol* 36:1120-1125.
- Schou, S., H. Nielsen, et al. (1998). "Analgesic dose-response relationship of Ibuprofen 50, 100, 200, and 400 mg after surgical removal of third molars: a single-dose, randomized, placebo-controlled, and double-blind study of 304 patients." *J Clin Pharmacol* 38(5): 447-54.
- Selwyn, P. and A. D. Gille (1980). "Safe and effective analgesia following dental surgery: a comparison of Brufen and Distalgesic." *Br. J. Clin. Pract. suppl.*6: 87-91.
- Shaheen, S., Potts, J, et al. (2008). "The relationship between paracetamol and asthma: A GA LEN European case control study." *Eur. Respir. J.* Published June 25, 2008, 10.1183/09031936.00039208.
- Shapiro, S. S. and K. Diem (1981). "The effect of ibuprofen in the treatment of dysmenorrhoea." *Curr. Ther. Res.* 30(3): 327-333.
- Sheth, U. K., K. Gupta, et al. (1980). "Measurement of antipyretic activity of ibuprofen and paracetamol in children." *J Clin Pharmacol* 20(11-12): 672-5.
- Simila, S., K. Kouvalainen, et al. (1976). "Oral antipyretic therapy." *Scand J Rheumatol* 5(2): 81-3.
- Solomon, D. H., J. Avorn, et al. (2006). "Cardiovascular outcomes in new users of coxibs and nonsteroidal antiinflammatory drugs: high-risk subgroups and time course of risk." *Arthritis Rheum* 54(5): 1378-89.
- Solomon, D. H., R. J. Glynn, et al. (2008). "Subgroup analyses to determine cardiovascular risk associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs and coxibs in specific patient groups." *Arthritis Rheum* 59(8): 1097-104.
- Solomon, S. D., J. J. McMurray, et al. (2005). "Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention." *N Engl J Med* 352(11): 1071-80.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NUROFEN EXPRESS CÁPSULAS BLANDAS 400 mg

- Squires, D. J. and E. L. Masson (1981). "A double-blind comparison of ibuprofen, ASAcodeine-caffeine compound and placebo in the treatment of dental surgery pain." J Int Med Res 9(4): 257-60.
- Stockley, I. H. (1999). Anticoagulants and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDS). Drug Interactions: 249-251.
- Suri A, Grundy BL and Derendorf H (1997) Pharmacokinetics and pharmacodynamics of enantiomers of ibuprofen and flurbiprofen after oral administration. Int J Clin Pharmacol Ther 35:1-8.
- Suthisang C, Poolsup N, Kittikulsuth W, Pudchakan P and Wiwatpanich P (2007) Efficacy of low-dose ibuprofen in acute migraine treatment: Systematic review and meta-analysis. Ann Pharmacother November 2007, vol. 41, no. 11, p. 1782-1791.
- Szczeklik, A. and D. D. Stevenson (1999). "Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis and management." J Allergy Clin Immunol 104(1): 5-13.
- Thien, F. C. (1999). "Leukotriene receptor antagonist drugs for asthma." Med J Aust 171(7): 378-81.
- Townsend, R. J., T. J. Benedetti, et al. (1984). "Excretion of ibuprofen into breast milk." Am J Obstet Gynecol 149(2): 184-6.
- Vecchio, T. J., C. J. Heilman, et al. (1983). "Efficacy of ibuprofen in muscle contraction headache." Clin. Pharmacol. and Ther. 33(2): 199.
- Volans, G. N. and R. Fitzpatrick (1999). Human Toxicity of Ibuprofen. Ibuprofen A Critical Review. K. D. Rainsford, Taylor and Francis Limited: 539-559.
- Walker, J. E. and L. W. Kay (1976). "Idarac v ibuprofen in the relief of dental pain." Br J Clin Pract 30(2): 43-5.
- Whelton, A. (1995). "Renal effects of over-the-counter analgesics." J Clin Pharmacol 35(5): 454-63.
- Wilson, S. L. and N. R. Poulter (2006). "The effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs and other commonly used non-narcotic analgesics on blood pressure level in adults." J Hypertens 24(8): 1457-69.
- Winter, L., Jr., E. Bass, et al. (1978). "Analgesic activity of ibuprofen (Motrin) in postoperative oral surgical pain." Oral Surg Oral Med Oral Pathol 45(2): 159-66.
- Wolfe, T. R. (1995). "Ibuprofen overdose." Am J Emerg Med 13(3): 375.
- Zimmerman, H. J. (1990). "Update of hepatotoxicity due to classes of drugs in common clinical use: non-steroidal drugs, anti-inflammatory drugs, antibiotics, antihypertensives, and cardiac and psychotropic agents." Semin Liver Dis 10(4): 322-38.

