

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NUROFEN FLASH
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 200 mg**

1. Denominación:

Nurofen ~~Express Lisina~~ **Flash** Comprimidos Recubiertos 200 mg

2. Composición

Ibuprofeno 200 mg (como ibuprofeno Lisina)

Excipientes: Almidón glicolato de sodio, Estearato de magnesio vegetal, Povidona K-(29-32), Hipromelosa 2910, Talco, recubrimiento polimérico blanco [Opaspray white M-1-7111B] (contiene hipromelosa y dióxido de titanio (E171) y tinta negra (Espíritu metilado, Laca Shellac, Óxido de hierro negro (E172), Alcohol N-butílico, Propilenglicol, Alcohol isopropílico, Agua purificada)

3. Forma farmacéutica:

Comprimido recubierto, blanco con forma capsular, impreso con logo de identificación en negro, en una de sus caras

4. Indicaciones:

~~Alivio del dolor de cabeza y migraña.~~

Alivio de procesos inflamatorios y dolorosos de tejidos blandos y músculo esqueléticos y para reducir la temperatura en cuadros febriles.

Usos:

Nurofen **Flash** está diseñado para su uso por parte de adultos y niños de más de 12 años para el alivio sintomático del dolor medio a moderado tal como dolor de cabeza, dolor de espalda, dolor menstrual, dolor dental, neuralgia, dolor muscular y reumático, dolor de artritis leve, migraña, síntomas de resfrío y gripe, dolor de garganta y fiebre.

5. Dosificación:

Modo de Uso: Para administración oral y de uso por un periodo corto de tiempo solamente.

Grupo Etéreo: Adultos y niños mayores de 12 años: La dosis efectiva menor se debe utilizar durante el menor tiempo posible para aliviar los síntomas. El paciente debe consultar a un médico si los síntomas persisten o empeoran, o si el producto es necesario por más de 10 días.

Dosis inicial, 1 o 2 comprimidos, y luego si es necesario, uno o dos comprimidos hasta 3 veces al día (cada 8 horas). No exceda de seis tabletas en 24 horas. Dejar a lo menos 4 horas entre **cada** dosis.

Para ser administrado con agua.

| | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS OFICINA PRODUCTOS FARMACÉUTICOS NUEVOS | |
| <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 0 auto;">23 OCT 2012</div> | |
| Nº Ref.: | RF 294829/11 |
| Nº Registro: | F-19584/12 |
| Firma Profesional: | |

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NUROFEN FLASH
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 200 mg**

6. Farmacocinética:

Nurofen ~~Express Lisina~~ **flash** Comprimidos Recubiertos 200 mg es fácilmente absorbido en el cuerpo por lo que provee un rápido alivio del dolor, sin atectar la seguridad comparado con Nurofen comprimidos recubiertos 200 mg.

La mayoría de los datos farmacocinéticos obtenidos tras la administración de ibuprofeno ácido también se aplican a ibuprofeno lisina.

Las concentraciones plasmáticas máximas se producen 1-2 horas después de la administración de ibuprofeno ácido.

Sin embargo, el ibuprofeno se absorbe más rápidamente en el tracto gastrointestinal tras la administración de comprimidos de Nurofen Lisina, con concentraciones plasmáticas máximas que se producen aproximadamente a los 35 minutos después de la administración en ayunas.

La vida media de eliminación del ibuprofeno ácido es de aproximadamente 2 horas.

El fármaco se une extensamente a las proteínas plasmáticas.

El ibuprofeno se metaboliza en el hígado en dos metabolitos inactivos y estos, junto con el ibuprofeno sin cambios, se excretan por el riñón, ya sea como tales o en forma de conjugados. La excreción por el riñón es a la vez rápida y completa.

No hay diferencia específica en los ancianos en el perfil farmacocinético observado.

7. Farmacodinamia:

Ibuprofeno lisina es la sal de lisina de ibuprofeno, un derivado del ácido propiónico, que tienen actividad analgésica, antiinflamatoria y antipirética. Los efectos terapéuticos de ibuprofeno lisina como drogas anti-inflamatoria no esteroideal se cree que ~~es~~ **son** el resultado de la actividad inhibitoria sobre la síntesis de prostaglandinas.

Tras la administración oral, el ibuprofeno lisina se disocia en ácido ibuprofeno y lisina. Lisina no tiene actividad farmacológica reconocida. Las propiedades farmacológicas del ibuprofeno lisina, por lo tanto, son las mismas que las Ibuprofeno ácido.

Los datos experimentales sugieren que el ibuprofeno puede inhibir el efecto de bajas dosis de aspirina sobre la agregación plaquetaria cuando se dosifican de forma concomitante. En un estudio, cuando una dosis única de 400 mg de ibuprofeno fue administrada dentro de 8 horas antes o dentro de los 30 minutos después de la administración de aspirina de liberación inmediata (81 mg), se produjo una disminución del efecto de AAS en la formación de tromboxano y la agregación de plaquetas. Sin embargo, las limitaciones de estos datos y la incertidumbre con respecto a la extrapolación de los datos ex vivo a la situación clínica implica que no hay conclusiones definitivas para el uso regular de ibuprofeno, y un efecto no relevante es considerado a ser probable para el uso ocasional de ibuprofeno.

8. Efectos Colaterales:

Los posibles efectos secundarios son los que experimentan con ibuprofeno ácido. Estos pueden incluir:

Reacciones de hipersensibilidad se han reportado después del tratamiento con ibuprofeno. Estas pueden consistir en (a) reacción alérgica y anafilaxia no específica, (b) actividad del tracto respiratorio que comprende asma, asma agravado, broncoespasmo

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NUROFEN FLASH
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 200 mg**

o disnea, o (c) una variedad de trastornos de la piel, incluyendo erupciones de varios tipos, prurito, urticaria, púrpura, angioedema y, más raramente, dermatosis ampollosa (incluyendo necrólisis epidérmica y eritema multiforme).

La lista de los siguientes efectos adversos se refiere a los experimentados con los AINE a dosis disponibles de venta directa para uso a corto plazo. En el tratamiento de enfermedades crónicas de largo tratamiento, los efectos adversos pueden ocurrir en mayor grado.

Reacciones de hipersensibilidad:

Poco frecuentes: reacciones de hipersensibilidad con urticaria y prurito

Muy raras: reacciones de hipersensibilidad severa. Los síntomas pueden ser inflamación de la cara, lengua y laringe, disnea, taquicardia, hipotensión, (anafilaxis, angioedema o shock severo).

Exacerbación del asma y broncoespasmo.

Gastrointestinales:

Los eventos adversos de naturaleza gastrointestinal más comúnmente observados son:

Poco frecuentes: dolor abdominal, náuseas, dispepsia

Raros: diarrea, flatulencia, estreñimiento y vómitos

Muy raras: úlceras pépticas, perforación o hemorragia gastrointestinal, melena, hematemesis, algunas veces fatal, especialmente en los ancianos. Estomatitis ulcerosa, gastritis.

Exacerbación de colitis y enfermedad de Crohn (ver sección Advertencias y Precauciones).

Sistema Nervioso:

Poco frecuentes: Dolor de cabeza

Muy raras: meningitis aséptica - casos aislados se han comunicado muy raramente.

Renales:

Muy raras: insuficiencia renal aguda, necrosis papilar, especialmente en uso a largo plazo, asociados con un aumento en suero y edema.

Hepática:

Muy raras: trastornos del hígado.

Hematológicos:

Muy raras: trastornos hematopoyéticos (anemia, leucopenia, trombocitopenia, pancitopenia, agranulocitosis). Los primeros signos son fiebre, dolor de garganta, úlceras superficiales en la boca, síntomas parecidos a la gripe, cansancio intenso, sangrado y moretones inexplicables.

Dermatológicos:

Poco frecuentes: Varias erupciones en la piel



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NUROFEN FLASH
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 200 mg**

Muy raras: reacciones de formas severas de la piel, como reacciones ampollosas incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme y necrosis epidérmica tóxica puede ocurrir.

Sistema inmunológico:

En los pacientes con trastornos autoinmunes (como lupus eritematoso sistémico, enfermedad mixta del tejido conectivo) durante el tratamiento con ibuprofeno, se han observado casos aislados de síntomas de meningitis aséptica, como rigidez de cuello, dolor de cabeza, náuseas, vómitos, fiebre o desorientación (ver Precauciones).

Cardiovasculares y cerebrovasculares

Se han reportado edema, hipertensión e insuficiencia cardíaca, en asociación con el tratamiento con AINEs.

Ensayos clínicos y datos epidemiológicos sugieren que el uso de AINEs (especialmente en dosis altas 2400 mg al día) y en el tratamiento a largo plazo puede estar asociado con un pequeño aumento del riesgo de acontecimientos atero-trombóticos (por ejemplo infarto de miocardio o accidente cerebrovascular) (ver sección Precauciones).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al ibuprofeno o a cualquiera de los excipientes del producto.

Los pacientes que previamente han demostrado reacciones de hipersensibilidad (por ejemplo, asma, rinitis, angioedema o urticaria) en respuesta a la aspirina u otros fármacos no esteroideos anti-inflamatorios.

Úlcera péptica recurrente hemorrágica activa o antecedentes de (dos o más episodios diferentes probados de ulceración o sangrado).

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

Insuficiencia cardíaca severa, insuficiencia renal o insuficiencia hepática (ver sección Precauciones)

Último trimestre del embarazo.

9. Advertencias y Precauciones:

Las reacciones adversas pueden minimizarse utilizando la dosis mínima eficaz durante el menor tiempo posible para controlar los síntomas (ver riesgos GI y cardiovasculares a continuación).

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

Vías respiratorias:

Broncoespasmo se puede precipitar en pacientes que sufren, o con antecedentes de asma bronquial o enfermedad alérgica.

Otros AINEs:

El uso de ibuprofeno con AINEs concomitantes, incluidos inhibidores de la ciclooxigenasa-2 selectivos debe evitarse (ver sección Interacciones).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NUROFEN FLASH
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 200 mg**

Enfermedades del tejido conectivo LES y mixtos:

El lupus eritematoso sistémico y la enfermedad mixta del tejido conectivo - mayor riesgo de meningitis aséptica (ver sección Efectos colaterales).

Renal:

Insuficiencia renal, la función renal puede deteriorarse todavía más (ver secciones Contraindicaciones y Efectos colaterales).

Hepática:

Disfunción hepática (ver secciones Contraindicaciones y Efectos colaterales)

Riesgos cardiovasculares y cerebrovasculares:

Precaución (converse con su médico o farmacéutico) si se requiere antes de comenzar el tratamiento en pacientes con antecedentes de hipertensión y / o insuficiencia cardíaca, como retención de líquidos, hipertensión y edema han sido reportados en asociación al tratamiento con AINEs.

Ensayos clínicos y datos epidemiológicos sugieren que el uso de ibuprofeno, especialmente en dosis altas (2400mg diarios) y en el tratamiento a largo plazo puede estar asociado con un pequeño aumento del riesgo de acontecimientos aterotrombóticos (por ejemplo infarto de miocardio o accidentes cerebrovasculares). En general, los estudios epidemiológicos no sugieren que dosis bajas de ibuprofeno (por ejemplo, \leq 1200 mg al día) se asocie con un riesgo mayor de infarto de miocardio.

Deterioro de la fertilidad femenina:

Existen pruebas limitadas de que los fármacos que inhiben la síntesis de ciclooxigenasa/prostaglandina puede provocar un deterioro de la fertilidad femenina por un efecto sobre la ovulación. Esto es reversible al suspender el tratamiento.

Gastrointestinales:

Los AINEs deben administrarse con precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad gastrointestinal (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn) ya que éstas condiciones pueden ser exacerbados (ver sección Efectos colaterales).

Hemorragia gastrointestinal, úlcera o perforación, que puede ser mortal se han comunicado con todos los AINEs en cualquier momento durante el tratamiento, con o sin síntomas de advertencia o una historia previa de eventos gastrointestinales.

El riesgo de hemorragia gastrointestinal, úlcera o perforación es mayor con dosis crecientes de AINEs, en pacientes con antecedentes de úlcera, sobre todo si se complica con hemorragia o perforación (ver sección Contraindicaciones), y en los ancianos. Estos pacientes deben comenzar el tratamiento con la dosis más baja disponible.

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

Se recomienda precaución en pacientes que reciben medicación concomitante que pueda aumentar el riesgo de úlcera o hemorragia, como corticoesteroides orales,

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NUROFEN FLASH
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 200 mg**

anticoagulantes como la warfarina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o antiagregantes plaquetarios como la aspirina (ver sección Interacciones). Cuando se ha demostrado hemorragia gastrointestinal o ulceración en pacientes que recibieron ibuprofeno, el tratamiento debe ser retirado.

Dermatológicos:

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 Efectos colaterales). Al parecer los pacientes con mayor riesgo de estas reacciones los presentan al comienzo del curso del tratamiento: la aparición de la reacción ocurre en la mayoría de los casos durante el primer mes de tratamiento. El ibuprofeno se debe suspender a la primera aparición de erupción cutánea, lesiones de la mucosa, o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

La etiqueta incluirá:

Lea el prospecto adjunto antes de administrar este producto

No tome si usted:

- Tiene (o ha tenido dos o más episodios de) úlcera de estómago, perforación o hemorragia
- Si es alérgico al ibuprofeno, a cualquiera de los ingredientes, o con aspirina u otros analgésicos.
- Está tomando otros calmantes para el dolor con AINEs o aspirina con una dosis diaria por encima de 75 mg

Conversar con un farmacéutico o médico antes de tomar si usted:

- Tiene o ha tenido asma, diabetes, colesterol alto, presión arterial alta, derrame cerebral, problemas del corazón, el hígado, los riñones o el intestino
- Es un fumador
- Está embarazada

Si los síntomas persisten o empeoran, consulte a su médico o farmacéutico.

• Embarazo y lactancia.

No hay estudios específicos realizados con ibuprofeno lisina.

Si bien no se han demostrado efectos teratógenos en experimentos con animales, el uso de este producto, de ser posible, deben evitarse durante los primeros 6 meses de embarazo.

Durante el 3er trimestre, el ibuprofeno está contraindicado ya que hay un riesgo de cierre prematuro del ducto arterioso fetal con una posible hipertensión pulmonar persistente. El inicio del parto puede retrasarse y el aumento del tiempo de duración con una tendencia a sufrir hemorragias en la madre y el niño. (Ver sección Contraindicaciones).

En limitados estudios, el ibuprofeno aparece en la leche materna en concentraciones muy bajas y es poco probable que afecte al lactante negativamente.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NUROFEN FLASH
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 200 mg**

Ver sección Precauciones en relación con la fertilidad femenina.

- Efectos sobre la capacidad de conducción y el uso de maquinarias.
No se esperan en las dosis y la duración de la terapia recomendadas.

- Poblaciones especiales:

Aunque se debe tener precaución con el uso de todos los AINEs en las personas mayores, debido a la mortalidad asociada con cualquier acontecimiento adverso mayor, se puede concluir que los sujetos de todas las edades pueden absorber y metabolizar el ibuprofeno de manera similar y no se requiere reducir la dosis en las personas mayores (Albert y Gernaat 1984). Sin embargo, cuando las personas mayores también sufren de problemas renales, hepáticos o cardíacos, el ibuprofeno se debe tomar con precaución.

10. Interacciones Medicamentosas:

Las siguientes interacciones con drogas han sido identificadas para el ibuprofeno ácido: El ibuprofeno (al igual que otros AINEs) debe evitarse en combinación con:

Aspirina: A menos que una dosis baja de aspirina (no superior a 75 mg al día) haya sido aconsejada por un médico ya que esto puede aumentar el riesgo de reacciones adversas (ver sección Advertencias y Precauciones).

Los datos experimentales sugieren que el ibuprofeno puede inhibir el efecto de bajas dosis de aspirina sobre la agregación plaquetaria cuando se dosifican de forma concomitante. Sin embargo, las limitaciones de estos datos y la incertidumbre con respecto a la extrapolación de los datos ex vivo a la situación clínica implica que no hay conclusiones definitivas para el uso regular de ibuprofeno, y ningún efecto clínicamente relevante se considera probable para el uso ocasional de ibuprofeno (ver sección Farmacodinamia).

Otros AINEs incluyendo los inhibidores de la ciclooxigenasa-2 selectivos: Evitar el uso concomitante de dos o más AINEs, ya que puede aumentar el riesgo de efectos adversos (ver sección Advertencias y Precauciones)

El ibuprofeno se debe utilizar con precaución en combinación con:

Corticosteroides: ya que estos pueden aumentar el riesgo de úlcera o sangrado gastrointestinal (ver sección Advertencias y Precauciones)

Antihipertensivos y diuréticos: los AINEs pueden disminuir los efectos de estos fármacos. Los diuréticos pueden aumentar el riesgo de nefrotoxicidad de los AINEs.

Anticoagulantes. Los AINEs pueden aumentar los efectos de los anticoagulantes, como warfarina (ver sección Advertencias y Precauciones).

Agentes anti-plaquetario e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS): aumento del riesgo de hemorragia gastrointestinal (ver sección Advertencias y Precauciones).

Glucósidos cardíacos: los AINEs pueden exacerbar la insuficiencia cardíaca, reducir la TFG y aumentar los niveles plasmáticos de los glucósidos.

Litio: No hay evidencia de aumento potencial de los niveles plasmáticos de litio.

Metotrexato: No hay evidencia para el posible aumento de los niveles plasmáticos de metotrexato.

Ciclosporina: Aumento del riesgo de nefrotoxicidad.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NUROFEN FLASH
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 200 mg**

Mifepristona: Los AINEs no debe utilizarse durante 8-12 días después de la administración de la mifepristona ya que los AINEs pueden reducir el efecto de la mifepristona.

Tacrolimus: Posible aumento del riesgo de nefrotoxicidad si los AINEs se administran concomitantemente con tacrolimus.

Zidovudina: Aumento del riesgo de toxicidad hematológica cuando los AINEs se administran con zidovudina.

Hay evidencia de un aumento en el riesgo hemartrosis y hematomas en el VIH (+) hemofílicos que reciben tratamiento concomitante con zidovudina y el ibuprofeno.

Los antibióticos de quinolona: Datos en animales indican que los AINE pueden aumentar el riesgo de convulsiones asociadas con las quinolonas. Los pacientes que toman AINEs y quinolonas, pueden tener un mayor riesgo de convulsiones.

11. Sobredosificación:

En los niños la ingestión de más de 400 mg / kg puede causar síntomas. En los adultos el efecto dosis-respuesta es menos claro. La vida media de la sobredosis es 1.5-3 horas.

Síntomas

La mayoría de los pacientes que han ingerido cantidades clínicamente importantes de los AINEs se desarrollarán no más que náuseas, vómitos, dolor epigástrico, o con menos frecuencia 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, manifestándose como somnolencia, ocasionalmente excitación, desorientación o coma.

En ocasiones los pacientes desarrollan convulsiones. En intoxicación seria puede ocurrir acidosis metabólica y el tiempo de protrombina / INR puede prolongarse, probablemente debido a la interferencia con las acciones de difusión de los factores de coagulación. Insuficiencia renal aguda y daños en el hígado puede ocurrir. Exacerbación del asma es posible en los asmáticos.

Manejo

El manejo debe ser sintomático y de apoyo, e incluyen el mantenimiento de una vía aérea clara y monitorización de los signos cardíacos y vitales hasta estabilización. Considerar la administración oral de carbón activado si el paciente se presenta a menos de 1 hora de la ingestión en una cantidad potencialmente tóxica. Si se presentan convulsiones frecuentes o prolongadas, los pacientes deben ser tratados con diazepam o lorazepam por vía intravenosa. Dar broncodilatadores para el asma.

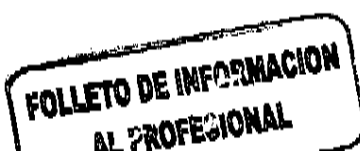
12. Período de eficacia:

36 meses. Almacenado a no más de ~~30°C~~ **25°C**. Almacenar en su empaque original

13. Naturaleza y contenidos

Blister pack opaco que consiste en laminado 250µm PVC/40gsm PVdC /foil de Aluminio. Contenidos en estuche de cartulina, con folleto de información al paciente.

Tamaños: 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16 comprimidos, no se comercializan todos los envases.



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NUROFEN FLASH
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 200 mg**

14. Referencias:

- Akil, M., R. S. Amos, et al. (1996). Infertility may sometimes be associated with NSAID consumption. *Br J Rheumatol* 35(1): 76-78.
- Albert, K. S. and C. M. Gernaat (1984). Pharmacokinetics of ibuprofen. *Am.J.Med.* 77(1A): 40-46.
- Amidon, G. L., H. Lennernäs, et al. (1995). A Theoretical Basis For a Biopharmaceutics Drug Classification: The Correlation of In Vitro Drug Product Dissolution and In Vivo Bioavailability. *Pharmaceutical Research* 12: 413-420.
- Aycock, D. (1991). Ibuprofen: a monograph. *Am Pharm.*(46-9).
- Beaver, W. (2003). Review of the analgesic efficacy of ibuprofen. *Int J Clin Pract Suppl.* 135: 13-17.
- Bernstein, G., D. Jehle, et al. (1992). Failure of gastric emptying and charcoal administration in fatal sustained-release theophylline overdose: pharmacobezoar formation. *Ann Emerg Med* 21(11): 1388-1390.
- Brater, D. C. (1997). Renal safety of ibuprofen: Pharmacokinetic aspects. *International Conference on Inflammapharmacology Vth Symposium*: 170 - 171.
- Busson, M. (1986). Update on ibuprofen: review article. *J Int Med Res.* 14(2): 53-62.
- Calmels, C., J. J. Dubost, et al. (1999). A new case of NSAID-induced infertility. *Rev Rhum Engl Ed* 66(3): 167-168.
- Cooper, S., S. Needle, et al. (1977). Comparative analgesic potency of aspirin and ibuprofen. *J Oral Surg* 35: 898-903.
- CPMP/EWP/QWP/1401/98 (2001). Note for Guidance on the Investigation of Bioavailability and Bioequivalence. .
- Davies, N. M. (1998). Clinical pharmacokinetics of ibuprofen. The first 30 years. *Clin.Pharmacokinet.* 34(2): 101-154.
- Dollery, C. (1991). Ibuprofen. *Therapeutic Drugs.* C. Dollery. 1: 1-14.
- Dollery, C. (1998). Ibuprofen Monograph.
- EMA-CPMP (2010). Guideline On The Investigation Of Bioequivalence. CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr.
- FDA-CDER (2003). Guidance for Industry Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products-General Considerations, Revision1.
- FDA (2002). Internal Analgesic, Antipyretic, and Antirheumatic Drug Products for Over-the-Counter Human Use; Proposed Amendment of the Tentative Final. 21 CFR Parts 201 and 343 [Docket No. 77N-094] FDA. Federal Register Vol. 67, (No. 162) 54139-54194.
- Geisslinger, G., K. Dietzel, et al. (1989). Therapeutically relevant differences in the pharmacokinetical and pharmaceutical behavior of ibuprofen lysinate as compared to ibuprofen acid. *Int.J.Clin.Pharmacol.Ther.Toxicol.* 27(7): 324-328.
- Geisslinger, G., S. Menzel, et al. (1993). Single dose pharmacokinetics of different formulations of ibuprofen and aspirin. *Drug Investigation* 5(4): 238-242.
- Gores, E., A. Mohrig, et al. (2003). Comparison of ibuprofen preparations. [German]. *Deutsche Apotheker Zeitung* 143: 107-109.
- 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.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NUROFEN FLASH
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 200 mg**

- Hall, A. H., S. C. Smolinske, et al. (1992). Ibuprofen overdose in adults. *J Toxicol.Clin Toxicol.* 30(1): 23-37.
- Halpern, S. M., R. Fitzpatrick, et al. (1993). Ibuprofen toxicity. A review of adverse reactions and overdose. *Adverse Drug React.Toxicol.Rev.* 12(2): 107-128.
- Hunt, L. W. and E. C. Rosenow, 3rd (1992). Asthma-producing drugs. *Ann Allergy* 68(6):453-462.
- Kwoh, C. K. and A. R. Feinstein (1986). Rates of sensitivity reactions to aspirin: problems in interpreting the data. *Clin Pharmacol Ther* 40(5): 494-505.
- Lee, T. H. (1993). Mechanism of bronchospasm in aspirin-sensitive asthma. *Am Rev Respir Dis* 148(6 Pt 1): 1442-1443.
- Lesko, S. M. and A. A. Mitchell (1995). An assessment of the safety of pediatric ibuprofen. A practitioner-based randomized clinical trial. *JAMA.*1995 Mar 22-29;273(12): 929-933.
- Li, D., Y. Oh, et al. (2008). Novel gelatin microcapsule with bioavailability enhancement of ibuprofen using spray-drying technique. *Int J Pharm Pharmacol* 355: 277-284.
- Lockwood, G., K. Albert, et al. (1983a). Pharmacokinetics of ibuprofen in man-III: Plasma protein binding. *J Pharmacokinet Biopharm.* 11: 469-482.
- Lockwood, G., K. Albert, et al. (1983b). Pharmacokinetics of ibuprofen in man. I. Free and total area/dose relationships. *Clin Pharmacol Ther.* 34: 97-103.
- Luckow, V., R. Krammer, et al. (1992). [Comparative biological availability of two different ibuprofen granules]. *Arzneimittelforschung* 42: 1339-1342.
- Malmstrom, K., M. Kaila, et al. (2007). Fatal asthma in Finnish children and adolescents 1976-1998: validity of death certificates and a clinical description. *Pediatr Pulmonol* 42(3): 210-215.
- 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.
- Martin, W., G. Koselowske, et al. (1990). Pharmacokinetics and absolute bioavailability of ibuprofen after oral administration of ibuprofen lysine in man. *Biopharm Drug Dispos.* 11(3): 265-278.
- McQuay, H. and M. RA. (2007). Dose-response in direct comparisons of different doses of aspirin, ibuprofen and paracetamol (acetaminophen) in analgesic studies. *Br J Clin Pharmacol.* 63: 271-278.
- Mehlich, D. R., R. D. Jasper, et al. (1995). Comparative study of ibuprofen lysine and acetaminophen in patients with postoperative dental pain. *Clin Ther* 17(5): 852-860.
- Mendonca, L. L., M. A. Khamashta, et al. (2000). Non-steroidal anti-inflammatory drugs as a possible cause for reversible infertility. *Rheumatology (Oxford)* 39(8): 880-882.
- Mills, R. F., S. S. Adams, et al. (1973). The metabolism of ibuprofen. *Xenobiotica* 3(9): 589-598.
- Muller, P. and B. Simon (1994). Effects of ibuprofen lysinate and acetylsalicylic acid on gastric and duodenal mucosa. Randomized single-blind placebo-controlled endoscopic study in healthy volunteers. *Arzneimittelforschung.* 44(7): 840-843.
- Nargund, G., J. Waterstone, et al. (2001). Cumulative conception and live birth rates in natural (unstimulated) IVF cycles. *Hum Reprod* 16(2): 259-262.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NUROFEN FLASH
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 200 mg**

- Nargund, G. and C. C. Wei (1996). Successful planned delay of ovulation for one week with indomethacin. *J Assist Reprod Genet* 13(8): 683-684.
- Nelson, S. L., J. S. Brahim, et al. (1994). Comparison of single-dose ibuprofen lysine, acetylsalicylic acid, and placebo for moderate-to-severe postoperative dental pain. *Clin. Ther.* 16(3): 458-465.
- Newa, M., K. Bhandari, et al. (2007). Preparation, characterization and in vivo evaluation of ibuprofen binary solid dispersions with poloxamer 188. *Int J Pharm.* 343: 228-237.
- NIHS-Japan (2006). Guideline for Bioequivalence Studies for Formulation Changes of Oral Solid Dosage Forms.
- Pall, M., B. E. Friden, et al. (2001). Induction of delayed follicular rupture in the human by the selective COX-2 inhibitor rofecoxib: a randomized double-blind study. *Hum Reprod* 16(7): 1323-1328.
- Penner, J. A. and P. H. Abbrecht (1975). Lack of interaction between ibuprofen and warfarin. *Curr. Ther. Res. Clin Exp.* 18(6): 862-871.
- Perry, S. J., P. J. Streete, et al. (1987). Ibuprofen overdose: the first two years of over-the-counter sales. *Hum. Toxicol.* 6(2): 173-178.
- Portoles, A., E. Argas, et al. (2001). Comparative single-dose bioavailability study of two oral formulations of ibuprofen in healthy volunteers. *Clinical drug investigation* 21: 383- 389.
- Ragni, M. V., B. J. Miller, et al. (1992). Bleeding tendency, platelet function, and pharmacokinetics of ibuprofen and zidovudine in HIV(+) hemophilic men. *Am.J.Hematol.* 40(3): 176-182.
- Rainsford, K. D., S. C. Roberts, et al. (1997). Ibuprofen and paracetamol: relative safety in non-prescription dosages. *J Pharm. Pharmacol* 49(4): 345-376.
- Rauws, A. (1991). Bioavailability and bioequivalence requirements in the European community. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet. Spec No 3*: 519-532.
- Rawjee, Y., D. Staerk, et al. (1993). Capillary electrophoretic chiral separations with cyclodextrin additives: I. acids: Chiral selectivity as a function of pH and the concentration of β -cyclodextrin for fenopfen and ibuprofen. . *Journal of Chromatography A* 635: 291-306.
- Reckitt-Benckiser (2005). Safety review of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): Ibuprofen.
- Reckitt-Benckiser (2008). Periodic Safety Update Report (PSUR): Single active, oral dose ibuprofen. PSUR Report No:RC080646 Ref Type: Repor: 1-390.
- Rinaki, E., G. Valsami, et al. (2003). Quantitative biopharmaceutics classification system: the central role of dose/solubility ratio. *Pharm Res.* 20: 1917-1925.
- Sampson, A. (1999). Drug-induced asthma: NSAIDs, beta-blockers and ACE inhibitors, in *Difficult Asthma* (Holdgate ST, Boushey HA and Fabbri LM eds). 129.
- Sandrini, 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.
- Schettler, T., S. Paris, et al. (2001). Comparative pharmacokinetics of two fast-dissolving oral ibuprofen formulations and a regular-release ibuprofen tablet in healthy volunteers. . 21: 73 - 78
- Seibel, K., K. Schaffler, et al. (2004). Comparison of two different preparations of ibuprofen with regard to the time course of their analgesic effect. A randomised,

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NUROFEN FLASH
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 200 mg**

- placebocontrolled, double-blind cross-over study using laser somatosensory evoked potentials obtained from UW-irritated skin in healthy volunteers. *Arzneimittelforschung*. 54(8): 444-451.
- Senekjian, H. O., C. S. Lee, et al. (1983). Absorption and disposition of ibuprofen in hemodialyzed uremic patients. *Eur.J Rheumatol.Inflamm*. 6(2): 155-162.
- Smith, G., R. Roberts, et al. (1996). Reversible ovulatory failure associated with the development of luteinized unruptured follicles in women with inflammatory arthritis taking non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Br J Rheumatol* 35(5): 458-462.
- Sorgel, F., U. Fuhr, et al. (2005). Pharmacokinetics of ibuprofen sodium dihydrate and gastrointestinal tolerability of short-term treatment with a novel, rapidly absorbed formulation. *Int.J.Clin.Pharmacol.Ther*. 43(3): 140-149.
- Szczeklik, A. and D. D. Stevenson (1999). Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis and management. *J Allergy Clin Immunol* 104(1): 5-13.
- Thein, F. (1999). Leukotriene receptor antagonist drugs for asthma. *Medical Journal of Australia* 378.
- Townsend, R. J., T. J. Benedetti, et al. (1984). Excretion of ibuprofen into breast milk. *Am.J Obstet.Gynecol*. 149(2): 184-186.
- Uhler, M. L., J. W. Hsu, et al. (2001). The effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on ovulation: a prospective, randomized clinical trial. *Fertil.Steril*. 76(5): 957-961.
- Volans, G., J. Monaghan, et al. (2003). Ibuprofen overdose. *International Journal of Clinical Practice, Supplement*.(135)(pp 54-60), 2003.Date of Publication: Apr 2003.(135):54-60.
- Wagner, J., K. Albert, et al. (1984). Pharmacokinetics of ibuprofen in man IV: absorption and disposition. *J Pharmacokinet Biopharm*. 12: 381-399.
- Wahl, G., J. Becker, et al. (1997). Peripheral analgesics: A comparison between a paracetamol/acetylsalicylic acid/caffeine combination and ibuprofen lysinate. *Clinical drug investigation*(13(3)): 121-127.
- Walter, K. and C. Dilger (1997). Ibuprofen in human milk. *Br J Clin.Pharmacol*. 44(2): 211- 212.
- White, S. and S. Wong (1998). Standards of laboratory practice: analgesic drug monitoring. *National Academy of Clinical Biochemistry*. *Clin Chem*. 44: 110-123.
- WHO (2007). Model List for Essential Medicines 15th Edition.
- Zhang, W. and A. Li Wan Po (1998). Efficacy of minor analgesics in primary dysmenorrhoea: a systematic review. *Br J Obstet Gynaecol*. 105: 780-789.
- Monografía clínica del producto, entregada al ISP.

