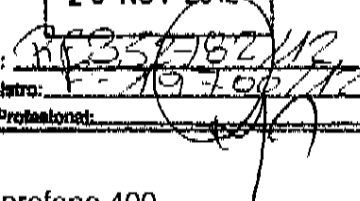


FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NUROFEN FLASH COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg

Folleto de información al profesional

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE	
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS	
SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS	
OFICINA PRODUCTOS FARMACÉUTICOS NUEVOS	
29 NOV 2012	
N° Ref.:	RF352782/12
N° Registro:	F-19700/12
Firma Profesional:	

1. Denominación:

Nurofen ~~Flash-Express Lisina~~ Comprimidos Recubiertos ~~684~~ **400** mg

2. Composición

Cada comprimido contiene 684 mg de Ibuprofeno lisinato equivalente albutrofeno 400 mg.

Para excipientes vea sección 6.1.

3. Forma farmacéutica:

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

4. Particularidades clínicas

4.1 Indicaciones:

~~Alivio del dolor de cabeza y migraña.~~ **Alivio de procesos inflamatorios y dolorosos de tejidos blandos y músculoesqueléticos y para reducir la temperatura en cuadros febriles.**

Usos:

Nurofen® ~~Express~~ **Flash 684 400** mg Comprimidos están diseñados para su uso por parte de adultos y niños de más de 12 años para alivio del dolor de cabeza, alivio del dolor del periodo (dismenorrea), dolor dental, neuralgia y migraña, dolor muscular, dolor reumático y dolor de la artritis leve, y síntomas de resfriado y gripe, temperatura alta (fiebre).

4.2 Dosificación:

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

Grupo Étareo: 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 comprimidos, y luego si es necesario, hasta 3 veces al día (cada 8 horas).

Dejar al lo menos 4 horas entre dosis.

No exceda de 3 comprimidos en 24 horas.

4.3 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.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Ref.: RF352782/12

Reg. I.S.P. N° F-19700/12

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NUROFEN FLASH COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg

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 especiales)

Último trimestre del embarazo (ver sección Embarazo y Lactancia).

4.4 Advertencias y Precauciones especiales de uso:

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 fatal.

Vías respiratorias:

Broncoespasmo se puede precipitar en pacientes que sufren, o que tienen 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).

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).

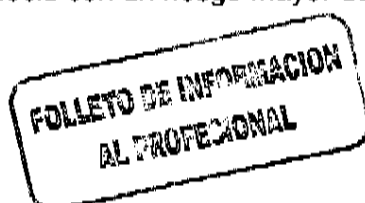
Hepática:

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 atero-trombóticos (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.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NUROFEN FLASH COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg

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 estas condiciones pueden ser exacerbadas (ver sección Efectos colaterales).

Hemorragia gastrointestinal, úlcera o perforación, que puede ser fatal 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, 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 folleto 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.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NUROFEN FLASH COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg

- Está tomando otros calmantes para el dolor con AINEs o aspirina con una dosis diaria por encima de 75 mg
- Es menor de 12 años de edad.

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.

4.5 Interacciones Medicamentosas:

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 Especiales).

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 ciclooxygenasa-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.

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.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NUROFEN FLASH COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg

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.

4.6 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 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 el 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.

Ver sección Precauciones en relación con la fertilidad femenina.

4.7 Efectos sobre la capacidad de conducción y el uso de maquinarias.

No se esperan en las dosis y la duración de la terapia recomendadas.

4.8 Efectos secundarios:

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 o disnea,

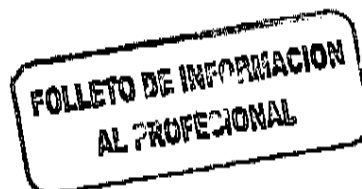
(c) una variedad de trastornos de la piel, incluyendo erupciones de varios tipos, prurito, urticaria, púrpura, angioedema y, más raramente, dermatosis ampollosa (incluyendo necrólisis epidérmica y eritema multiforme).

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 adicionales pueden ocurrir.

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).



Ref.: RF352782/12

Reg. I.S.P. N° F-19700/12

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NUROFEN FLASH COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg

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

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

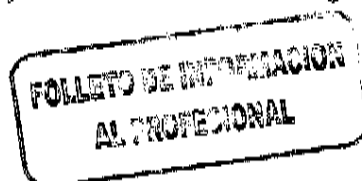
Sistema inmunológico:

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



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NUROFEN FLASH COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg

con un pequeño aumento del riesgo de acontecimientos atero-trombóticos (por ejemplo infarto de miocardio o accidente cerebrovascular) (ver sección Precauciones).

4.9 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

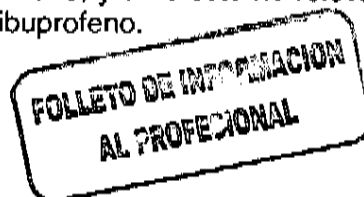
El manejo debe ser sintomático y de apoyo, e incluyen el mantenimiento de una vía aérea clara y monitorización de los signos cardíacos y vitales hasta estabilización. Considerar la administración oral de carbón activado si el paciente se presenta a menos de 1 hora de la ingestión en una cantidad potencialmente 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.

5. Propiedades farmacológicas

5.1 Farmacodinamia:

Ibuprofeno lisina es la sal de lisina de ibuprofeno, un derivado del ácido propiónico, derivado AINE que ha demostrado su eficacia en la inhibición de la síntesis de prostaglandinas.. En humanos, el ibuprofeno reduce el dolor inflamatorio, inflamación y la fiebre. Además, el ibuprofeno inhibe reversiblemente la agregación plaquetaria.

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.



Ref.: RF352782/12

Reg. I.S.P. N° F-19700/12

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NUROFEN FLASH COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg

Cada comprimido contiene 684 mg de Ibuprofeno lisinato. 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.

5.2 Farmacocinética:

La mayoría de los datos farmacocinéticos obtenidos tras la administración de Ibuprofeno también aplican a Ibuprofeno lisina.

El ibuprofeno es bien absorbido en el tracto gastrointestinal. Ibuprofeno es extensamente unido a las proteínas plasmáticas. La máxima concentración plasmática se obtiene a los 45 minutos después de la ingestión, si es ingerido con el estomago vacío. Cuando se ingiere con comidas, los peaks de concentraciones séricas ocurren 1-2 horas después de la administración.

Sin embargo, el ibuprofeno es más rápidamente absorbido desde el tracto gastrointestinal seguido de la administración de Nurofen **Flash Express Lisina** Comprimidos Recubiertos **684 400** mg, con un peak de concentración sérica a los 38 minutos después de su administración con el estomago vacío.

El ibuprofeno es metabolizado en el hígado en sus dos metabolitos mayores con excreción primaria vía riñones, tal cual o en forma conjugada, junto con una cantidad mínima de ibuprofeno inalterado. La excreción vía riñones es rápida y completa.

La vida media de eliminación es de aproximadamente 2 horas.

No hay diferencias significativas en el perfil farmacocinético observado para ancianos.

En estudios limitados, ibuprofeno aparece en la leche materna en concentraciones muy pequeñas.

5.3 Datos de seguridad preclínica

No hay información adicional relevante que aquella contenida en este folleto.

5.4 CONCLUSIONES DE BENEFICIOS Y RIESGOS

~~La evidencia presentada en el resumen clínico (ver Monografía) demuestra que el grado de absorción de ibuprofeno a partir Nurofen @ **Flash Express Lisina 684 400** mg comprimidos recubiertos y Nurofen @ 200 mg comprimidos es similar, y que la tasa más rápida de absorción de ibuprofeno a partir de la preparación de ibuprofeno lisina no afecta negativamente a la eficacia o seguridad.~~

~~Nurofen @ **Express Lisina 684** mg comprimidos recubiertos se absorbe 2 veces más rápido que Nurofen @ 200 mg comprimidos~~

~~Nurofen @ **Express Lisina 684** mg comprimidos recubiertos se considera terapéuticamente equivalente a Nurofen @ 200 mg comprimidos. Esta evidencia se resume como sigue:~~

~~Una vez absorbida, la misma entidad química está presente independientemente de si la forma de sal o de ibuprofeno ácido libre se administra y la eficacia y seguridad del ibuprofeno lisina será el mismo que para el ibuprofeno ácido libre.~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NUROFEN FLASH COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg

~~El estudio pivotal, NL0809, y los estudios farmacocinéticos claves, NL0720, NL0810 y NL0703, han demostrado que el ibuprofeno lisina 684 mg (Nurofen) y Nurofen® 200 mg comprimidos son bioequivalentes en términos de biodisponibilidad de ibuprofeno y el grado de exposición sistémica al ibuprofeno.~~

~~La aceptación, estudio de seguridad y la eficacia NL0810 ha demostrado que el ibuprofeno lisina 684 mg (Nurofen) proporciona una analgesia eficaz. Además, los estudios publicados utilizando otras formulaciones comercializadas de comprimidos de ibuprofeno lisina han demostrado ser al menos tan eficaz como comprimidos de ibuprofeno ácido libre.~~

~~Después de la administración de Nurofen® Express Lisina 684 mg comprimidos recubiertos, ibuprofeno es absorbido dos veces más rápido que tras la administración oral de Nurofen 200 mg comprimidos y ejerce un efecto analgésico desde los 10 min.~~

~~La absorción más rápida de ibuprofeno después de la administración de Nurofen® Express Lisina 684 mg comprimidos recubiertos en comparación con Nurofen® 200 mg comprimidos no afecta negativamente a la seguridad y eficacia, siendo similar en términos de la C_{max} y T_{max} a la de otras formulaciones de ibuprofeno lisina que se comercializan en un número de mercados OTC Europeos. Además, la naturaleza y la incidencia de reacciones adversas observado después de la administración de las formulaciones de ibuprofeno lisina, incluyendo el ibuprofeno lisina 684 mg (Nurofen), son similares a la de ibuprofeno ácido libre.~~

~~Ibuprofeno lisina 684 mg es más efectivo como analgésico que el paracetamol 1000 mg en el dolor dental post operatorio (Mehlich et al 1995).~~

El régimen de dosificación y las indicaciones propuestas son coherentes con las características de los productos descritos en el folleto medico de información al profesional actual.

Los datos clínicos revisados aquí apoyan la propuesta de introducción de la nueva formulación de ibuprofeno, Nurofen® Express Lisina **684 Flash 400** mg comprimidos recubiertos, y la aprobación de las indicaciones propuestas, dosis, advertencias y contraindicaciones que se presentan en el presente folleto medico de información al profesional.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

Ref.: RF352782/12

Reg. I.S.P. N° F-19700/12

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NUROFEN FLASH COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg

6. Propiedades farmacéuticas

6.1 Lista de excipientes:

Polivinilpirrolidona, Almidón glicolato de sodio, Estearato de magnesio (vegetal), Hidroxipropil metilcelulosa, Talco, Titanio Dióxido, Tinta de impresión Opacode S-1-27794 (trazas), Espiritu Metilado (trazas), Agua (trazas).

6.2 Incompatibilidades:

No aplicable

6.3 Período Eficacia:

36 meses

6.4 Precauciones especiales para almacenamiento:

Alm. A T° < A 25°C , en su envase original.

6.5 Naturaleza del envase y contenido

Blister pack opaco, blanco de PVC/PVDC/Aluminio en estuche de cartulina impreso.
Tamaños: 2-42 recubiertos: No todos los envases se comercializan

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NUROFEN FLASH COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg

REFERENCIAS DE LITERATURA

Monografía clínica del producto, entregada al ISP.

2.7.2.Summary-clin-pharm (RESUMEN CLINICO FARMACOLOGICO-CTD)

2.7.4. Summary-clin-safety.pdf RESUMEN CLINICO DE SEGURIDAD-CTD)

Amidon GL, Lennernäs H, Shah V and Crison J. (1995) A Theoretical Basis For a Biopharmaceutics Drug Classification: The Correlation of In Vitro Drug Product Dissolution and In Vivo Bioavailability. *Pharmaceut Res* 12: 413-420.

Anon. (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-0941] FDA. Federal Register Vol. 67, (No. 162) 413954194.

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.

Berry P. (2011) Summary Bridging Report for Nurofen products containing Ibuprofen Lysine (Nurofen): Period 1st October 2006 to 30th June 2011 R. B. H. Limited.

Brater, D. C. (1997). Renal safety of ibuprofen: Pharmacokinetic aspects. International Conference on Inflammapharmacology Vth Symposium; 170 - 171.

Caruso I and Bianchi Porro G. (1980) Gastroscopic evaluation of anti-inflammatory agents. *Br Med J* 280: 75-78.

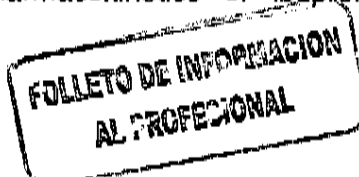
Chang D and Chang R. (2007) Review of Current Issues in Pharmaceutical Excipients. *Pharm Tech* May 2: 4-11.

Clinical Standards Advisory Group. (1994) The epidemiology and cost of back pain. HMSO Epidemiology review.

Codispoti JR, 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 SA, Needle SE and Kruger GO. (1977) Comparative analgesic potency of aspirin and ibuprofen. *J Oral Surg* 35: 898-903.

Davies NM. (1998) Clinical pharmacokinetics of ibuprofen. The first 30 years. *Clin.Pharmacokinet.* 34: 101-154.



Ref.: RF352782/12

Reg. I.S.P. N° F-19700/12

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NUROFEN FLASH COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg**

Desjardins P, Black P, Papageorge M, Norwood T, Shen D, Norris L and Ardia A. (2002) Ibuprofen arginate provides effective relief from postoperative dental pain with a more rapid onset of action than ibuprofen. *Eur J Clin Pharmacol* 58: 387-394.

Dollery C (1998). *Ibuprofen Monograph*.

Dowson A. (2002) New guidelines for the management of migraine in primary care. *Curr Med Res Opin* 18: 414-439.

Elkind A. (1995) The acute treatment of migraine. *Headache Quarterly* 4 Suppl. 2: 4-11.

EMA-CPMP. (2010) Guideline On The Investigation Of Bioequivalence. CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr. EMA.

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) 5413954194.

Ferrari M. (1998) The economic burden of migraine to society. *Pharmacoeconomics* 13: 667 678.

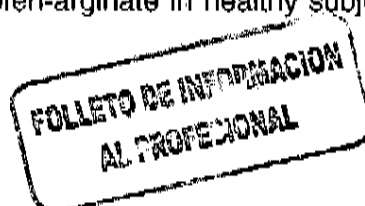
Friedman H, Seckman C, Stubbs C, Oster H and Royer G. (1990) Multiple-dose safety study of ibuprofen/codeine and aspirin/codeine combinations. *J Clin Pharmacol* 30: 65-69.

García Rodríguez LA and Jick H. (1994) Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 343: 769-772.

Geisslinger G, Dietzel K, Bezlør H, Nuernberg B and Brune K. (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: 324-328.

Geisslinger G, Menzel S, Wissel K and Brune K. (1993) Single dose pharmacokinetics of different formulations of ibuprofen and aspirin. *Drug Invest* 5: 238-242.

Gisbert J, Abad-Santos F, Novalbos J, Khorrani S, Gallego-Sandin S, Rosado A, Galvez-Mugica M and Pajaros J. (2005) Comparison of gastric endoscopic lesions and tolerability to ibuprofen and ibuprofen-arginate in healthy subjects. *J Clin Gastroenterol* 39: 834-835.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NUROFEN FLASH COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg

Hasselstrom J, Liu-Palmgren J and Rasjo-Wraak G. (2002) Prevalence of pain in general practice. *Eur J Pain* 6: 375-385.

Havanka-Kanniainen H. (1989) Treatment of acute migraine attack: ibuprofen and placebo compared. *Headache* 29: 507-509.

Kloster R, Nestvold K and Vilming ST. (1992) A double-blind study of ibuprofen versus placebo in the treatment of acute migraine attacks. *Cephalalgia* 12: 169-171.

Langman MJ, Weil J, Wainwright P, Lawson DH, Rawlins MD, Logan RF, Murphy M, Vessey MP and Colin-Jones DG. (1994) Risks of bleeding peptic ulcer associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 343: 1075-1078.

Lanza F, Rack M, Lynn M, Wolf J and Sanda M. (1987) An endoscopic comparison of the effects of etodolac, indomethacin, ibuprofen, naproxen, and placebo on the gastrointestinal mucosa. *J Rheumatol* 14: 338-341.

Lanza FL. (1984) Endoscopic studies of gastric and duodenal injury after the use of ibuprofen, aspirin, and other nonsteroidal anti-inflammatory agents. *Am J Med* 77: 19-24.

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.

Li D, Oh Y, Lim S, Kim J, Yang H, Sung J, Yong C and Choi H. (2008) Novel gelatin microcapsule with bioavailability enhancement of ibuprofen using spray-drying technique *Int J Pharm Pharmacol* 355: 277-284.

Lockwood G, Albert K, Gillespie W, Harkcom T, Szpunar G and Wagner J. (1983a) Pharmacokinetics of ibuprofen in man. I. Free and total area/dose relationships. *Clin Pharmacol Ther* 34: 97-103.

Lockwood G, Albert K, Szpunar G and Wagner J. (1983b) Pharmacokinetics of ibuprofen in man--III: Plasma protein binding *J Pharmacokinetic Biopharm* 11: 469-482.

MacNamara C. (1996) How to Improve Collaboration between Health Professionals. *AESGP Symposium: Self-Medication in the European Healthcare Systems*.

Mann JF, Goerig M, Brune K and Luft FC. (1993) Ibuprofen as an over-the-counter drug: is there a risk for renal injury? *Clin Nephrol*. 39: 1-6.

Martin W, Koselowske G, Toberich H, Kerkmann T, Mangold B and Augustin J. (1990) Pharmacokinetics and absolute bioavailability of ibuprofen after oral administration of ibuprofen lysine in man. *Biopharm. Drug Dispos.* 11: 265-278.



Ref.: RF352782/12

Reg. I.S.P. N° F-19700/12

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NUROFEN FLASH COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg

McOuay H and RA. M. (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, Ardia A and Pallotta T. (2002) A controlled comparative study of ibuprofen arginate versus conventional ibuprofen in the treatment of postoperative dental pain. J Clin Pharmacol 42: 904-911.

Mehlich DR, Jasper RD, Brown P, Korn SH, McCarroll K and Murakami AA. (1995) Comparative study of ibuprofen lysine and acetaminophen in patients with postoperative dental pain. Clin Ther 17: 852-860.

Mills RF, Adams SS, Cliffe EE, Dickinson W and Nicholson JS. (1973) The metabolism of ibuprofen. Xenobiotica 3: 589-598.

Muller P and Simon B. (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: 840-843.

Nelson SL, Brahim JS, Korn SH, Greene SS and Suchower LJ. (1994) Comparison of single-dose ibuprofen lysine, acetylsalicylic acid, and placebo for moderate-to-severe postoperative dental pain. Clin Ther 16: 458-465.

Newa M, Bhandari K, Li D, Kwon T, Kim J, Yoo B, Woo J, Lyoo W, Yong C and Choi H. (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.

PAGB. (2009). Fast facts about self care. Retrieved June, 2011, from <http://www.pagb.co.uk/information/selfcare.html>.

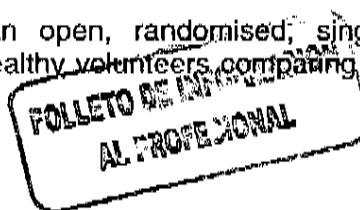
Penner JA and Abbrecht PH. (1975) Lack of interaction between ibuprofen and warfarin. Curr. Ther Res. Clin Exp. 18: 862-871.

Phillimore M. (2011) Ibuprofen Lysine 342 mg and 684 mg Film Coated Tablets (Project Nashville) (Internal Memo). Reckitt-Benckiser.

Rainsford KD. (2009) Ibuprofen: pharmacology, efficacy and safety. Inflammopharmacology 17: 275-342.

Rauws A. (1991) Bioavailability and bioequivalence requirements in the European community. Eur J Drug Metab Pharmacokinetic Spec No 3: 519-532.

Reckitt-Benckiser. (1998) NL9720: An open, randomised, single-dose, three-way, crossover, bioavailability study in 24 healthy volunteers comparing 2 x Nurofen 200 mg



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NUROFEN FLASH COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg

Tablets, 2 x Ibuprofen Lysine 200 mg Tablets and 2 x 200 mg Dolormin Tablets (ibuprofen lysine).

Reckitt-Benckiser (1998) NL9809: Report of an open, randomized, single-dose 2-way crossover bioavailability study in healthy volunteers comparing 2 x 200mg Nurofen standard tablets and 1 x 400mg ibuprofen lysine tablet. Indication: Bioequivalence

Reckitt-Benckiser. (1999) NL9810/9804-3-BH35: Acceptability safety and efficacy study of Ibuprofen lysinate tablets in the symptomatic treatment of painful conditions of mild to moderate intensity.

Reckitt-Benckiser. (2000) NL9609: A single-blind, placebo-controlled, multiple-dose parallel group comparison of the gastrointestinal effects of sodium ibuprofen (400mg ibuprofen unit dose) ibuprofen lysine (400mg ibuprofen unit dose) ibuprofen standard (400mg ibuprofen unit dose) and placebo assessed by endoscopy.

Reckitt-Benckiser. (2005) Safety review of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): Ibuprofen.

Reckitt-Benckiser (2008) NL0810: A randomised, single-dose, 3 way crossover, open label pharmacokinetic study comparing an Ibuprofen lysinate powder for oral suspension (400mg) with the standard sugar coated Nurofen® tablets (reference product - 2x200mg tablets) and ibuprofen lysine tablets (the comparator product - 2x200mg tablets) in normal healthy volunteers.

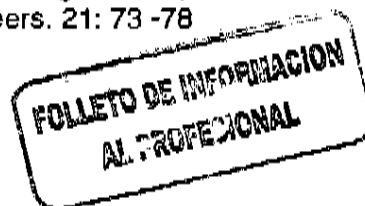
Reckitt-Benckiser (2007) NL0703: A randomised, single-dose, crossover, open label pharmacokinetic study comparing three formulations of ibuprofen: ibuprofen 200mg tablets (Nurofen® - the Reference product), ibuprofen 200mg liquigel capsules (the Test product) and ibuprofen lysine 342mg tablets, equivalent to 200mg ibuprofen (the comparator product) in normal healthy volunteers.

Rinaki E, Valsami G and Macheras P. (2003) Quantitative biopharmaceutics classification system: the central role of dose/solubility ratio Pharm Res 20: 1917-1925.

Sandrini G, Franchini S, Lanfranchi S, Granella F, Manzoni G and Nappi G. (1998) Effectiveness of ibuprofen-arginine in the treatment of acute migraine attacks. Int J Clin Pharmacol Res 18: 145-150.

Sandrini G, Ruiz L, Capararo M, Garofoli F, Beretta A and Nappi G. (1992) Central analgesic activity of ibuprofen. A neurophysiological study in humans. Int J Clin Pharmacol Res 12: 197-204.

Schettler T, Paris S, Pellett M, Kidner S and Wilkinson D. (2001) Comparative pharmacokinetics of two fast-dissolving oral ibuprofen formulations and a regular-release ibuprofen tablet in healthy volunteers. 21: 73 -78



Ref.: RF352782/12

Reg. I.S.P. N° F-19700/12

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NUROFEN FLASH COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg

Schleier P, Prochnau A, Schmidt-Westhausen A, Peters H, Becker J, Latz T, Jackowski J, Peters E, Romanos G, Zahn B, Ludemann J, Maares J and Peterson B. (2007) Ibuprofen sodium dihydrate, an ibuprofen formulation with improved absorption characteristics, provides faster and greater pain relief than ibuprofen acid. *Int J Clinical Pharmacol Therap* 45: 89-97.

Schou S, Nielsen H, Nattestad A, Hillerup S, Ritzau M, Branebjerg PE, Bugge C and Skoglund LA. (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: 447-454.

Seibel K, Schaffler K, Reeh P and Reitmeir P. (2004) Comparison of two different preparations of ibuprofen with regard to the time course of their analgesic effect. A randomised, placebo-controlled, double-blind cross-over study using laser somatosensory evoked potentials obtained from UW-irritated skin in healthy volunteers. *Arzneimittelforschung*. 54: 444-451.

Sorgel F, Fuhr U, Minic M, Siegmund M, Maares J, Jetter A, Kinzig-Schippers M, Tomalik-Scharte D, Szymanski J, Goeser T, Toex U, Scheidel B and Lehmacher W. (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: 140-149.

Wagner J, Albert K, Szpunar G and Lockwood G. (1984) Pharmacokinetics of ibuprofen in man IV: absorption and disposition. *J Pharmacokinetic Biopharm* 12: 381-399.

Wahl G, Becker J and Keller U. (1997) Peripheral analgesics: A comparison between a paracetamol/acetylsalicylic acid/caffeine combination and ibuprofen lysinate. *Clinical Drug Invest* 13: 121-127.

WHO. (2007) Model List for Essential Medicines 15th Edition.

Zhang W and Li Wan Po A. (1998) Efficacy of minor analgesics in primary dysmenorrhoea: a systematic review. *Br J Obstet Gynaecol* 105: 780-789.

