

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Difenadex 25 mg cápsulas duras EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula contiene 25 mg de dexketoprofeno, en forma de dexketoprofeno trometamol.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsulas de gelatina dura de color verde, conteniendo polvo cristalino blanco o casi blanco.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento sintomático a corto plazo del dolor agudo de intensidad leve a moderada, tal como dolor musculoesquelético, dismenorrea y odontalgia.

Difenadex está indicado en adultos.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Se debe utilizar la dosis eficaz más baja durante el menor tiempo necesario para aliviar los síntomas (ver sección 4.4).

Adultos

De acuerdo con la naturaleza e intensidad del dolor, la dosis recomendada es generalmente de 25 mg cada 8 horas. La dosis total diaria no debe sobrepasar los 75 mg.

Este medicamento no está destinado para su uso a largo plazo y el tratamiento debe limitarse al periodo sintomático.

Población de edad avanzada

En pacientes de edad avanzada se recomienda iniciar la terapia a la dosis más baja (dosis diaria total 50 mg). La dosis puede incrementarse hasta la recomendada para la población general, una vez comprobada la buena tolerabilidad. Debido al perfil de reacciones adversas (ver sección 4.4), los pacientes de edad avanzada deben ser cuidadosamente controlados.

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada, la terapia debe iniciarse a dosis reducidas (dosis diaria total 50 mg) y ser monitorizada cuidadosamente. Dexketoprofeno no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.3)..

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal leve la dosis inicial debe reducirse a una dosis total diaria de 50 mg (aclaramiento de creatinina 60-89 ml/min) (ver sección 4.4). Dexketoprofeno no se debe utilizar en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (aclaramiento de creatinina <59 ml/min) (ver sección 4.3).

Población pediátrica

Dexketoprofeno no ha sido estudiado en niños ni adolescentes. Por lo tanto, la seguridad y eficacia no han sido establecidas y el producto no debe emplearse en niños ni adolescentes.

Forma de administración

La cápsula se debe tragar con una cantidad suficiente de líquido (por ejemplo, un vaso de agua). El medicamento se puede tomar con o sin comida.

La administración conjunta con alimentos ayuda a disminuir el riesgo de trastornos estomacales y retrasa la velocidad de absorción del fármaco (ver sección 5.2), por ello, en caso de que el dolor sea de mayor intensidad, se recomienda la administración como mínimo 15 minutos antes de las comidas.

4.3 Contraindicaciones

Dexketoprofeno no se administrará en los siguientes casos:

- hipersensibilidad al principio activo, a cualquier otro AINE o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- pacientes en los cuales sustancias con acción similar (p. ej. Ácido acetilsalicílico, u otros AINE) precipitan ataques de asma, broncoespasmo, rinitis aguda, o causan pólipos nasales, urticaria o edema angioneurótico.
- reacciones fotoalérgicas o fototóxicas conocidas durante el tratamiento con ketoprofeno o fibratos
- pacientes con antecedentes de hemorragia gastrointestinal o perforación relacionados con tratamientos anteriores con AINE.
- pacientes con úlcera péptica/hemorragia gastrointestinal activa o con cualquier antecedente de sangrado, ulceración o perforación gastrointestinal.
- pacientes con dispepsia crónica
- pacientes con otras hemorragias activas u otros trastornos hemorrágicos.
- pacientes con la enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa.
-
- pacientes con insuficiencia cardíaca grave.
- pacientes con insuficiencia renal moderada a grave (aclaramiento de creatinina <59 ml/min).
- pacientes con insuficiencia hepática grave (puntuación de Child-Pugh 10 - 15).
- pacientes con diátesis hemorrágica y otros trastornos de la coagulación.
- pacientes con deshidratación grave (causada por vómitos, diarrea o ingesta insuficiente de líquidos)
- durante el tercer trimestre del embarazo o lactancia (ver sección 4.6).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Administrar con precaución en pacientes con historia de condiciones alérgicas.

Debe evitarse la administración concomitante de Dexketoprofeno con otros AINE incluyendo inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2.

Puede reducirse la aparición de efectos indeseables si se utiliza la dosis eficaz más baja durante el menor tiempo posible para el control de los síntomas (ver sección 4.2 y riesgos gastrointestinales y cardiovasculares más adelante).

Seguridad gastrointestinal

Se han descrito hemorragias gastrointestinales, úlceras o perforaciones, que pueden ser mortales, con todos los AINE en cualquier momento del tratamiento, con o sin síntomas de previo aviso o antecedentes de acontecimientos gastrointestinales graves. Deberá suspenderse el tratamiento con dexketoprofeno cuando ocurra una hemorragia gastrointestinal o úlcera. El riesgo de hemorragia gastrointestinal, úlcera o perforación es mayor a dosis de AINE elevadas, en pacientes con historia de úlcera, sobre todo con hemorragia o perforación (ver sección 4.3) y en pacientes de edad avanzada.

Los pacientes de edad avanzada sufren una mayor incidencia de reacciones adversas a los AINE, y concretamente hemorragias y perforación gastrointestinales, que pueden ser mortales (ver sección 4.2). Estos pacientes deben iniciar el tratamiento con la dosis más baja posible.

Como en todos los AINE, cualquier historia de esofagitis, gastritis y/o úlcera péptica debe ser revisada para asegurar su total curación antes de iniciar el tratamiento con dexketoprofeno. En los pacientes con síntomas gastrointestinales o historia de enfermedad gastrointestinal, se debe vigilar la aparición de trastornos gastrointestinales, especialmente hemorragia gastrointestinal.

Los AINE se administrarán con precaución en pacientes con historia de enfermedad gastrointestinal (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn) ya que puede exacerbarse su enfermedad (ver sección 4.8).

En estos pacientes y en los que requieren el uso concomitante de dosis bajas de ácido acetilsalicílico o de otros fármacos que puedan incrementar el riesgo gastrointestinal deberá considerarse la terapia combinada con agentes protectores (Ej. Misoprostol o inhibidores de la bomba de protones), (ver siguiente y sección 4.5).

Los pacientes con historia de toxicidad gastrointestinal, en especial los pacientes de edad avanzada, deberán comunicar cualquier síntoma abdominal inusual (especialmente hemorragia gastrointestinal) sobre todo en las etapas iniciales del tratamiento.

Se aconsejará precaución a los pacientes que reciben medicaciones concomitantes que puedan incrementar el riesgo de úlcera o hemorragia, tales como corticosteroides orales, anticoagulantes como la warfarina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o agentes antiagregantes como el ácido acetilsalicílico (ver sección 4.5).

Seguridad renal

Se debe tener precaución en pacientes con alteraciones de la función renal. En estos pacientes, la utilización de AINE puede provocar un deterioro de la función renal, retención de líquidos y edema. También se debe tener precaución en pacientes que reciban diuréticos o en aquellos que puedan desarrollar hipovolemia ya que existe un riesgo aumentado de nefrotoxicidad.

Durante el tratamiento se debe asegurar una ingesta adecuada de líquidos para prevenir deshidratación y un posible aumento de la toxicidad renal asociada.

Como todos los AINE puede elevar los niveles plasmáticos de nitrógeno ureico y de creatinina. Al igual que otros inhibidores de la síntesis de las prostaglandinas, puede asociarse a efectos adversos del sistema renal que pueden dar lugar a nefritis glomerular, nefritis intersticial, necrosis papilar renal, síndrome nefrótico e insuficiencia renal aguda.

Los pacientes de edad avanzada están más predispuestos a sufrir alteraciones de la función renal (ver sección 4.2).

Seguridad hepática

Se debe tener precaución en pacientes con alteraciones de la función hepática. Como otros AINE, puede producir pequeñas elevaciones transitorias de alguno de los parámetros hepáticos, y también incrementos significativos de la SGOT y SGTP. En caso de un incremento relevante de estos parámetros deberá suspenderse el tratamiento.

Los pacientes de edad avanzada están más predispuestos a sufrir alteraciones de la función hepática (ver sección 4.2).

Seguridad cardiovascular y cerebrovascular

Es necesario controlar y aconsejar apropiadamente a los pacientes con historia de hipertensión y/o insuficiencia cardíaca leve a moderada. Debe extremarse la precaución en pacientes con historia de cardiopatía, en particular en pacientes con episodios previos de insuficiencia cardíaca, al existir un riesgo aumentado de que se desencadene un fallo cardíaco, ya que se ha notificado retención de líquidos y edema en asociación con el tratamiento con AINE.

Datos procedentes de ensayos clínicos y de estudios epidemiológicos sugieren que el empleo de algunos AINE (especialmente en dosis altas y en tratamientos de larga duración) se puede asociar con un pequeño aumento del riesgo de acontecimientos aterotrombóticos (por ejemplo, infarto de miocardio o ictus). No existen datos suficientes para poder excluir dicho riesgo en el caso de dexketoprofeno.

En consecuencia, los pacientes que presenten hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, cardiopatía isquémica establecida, arteriopatía periférica y/o enfermedad cerebrovascular no controladas sólo deberían recibir tratamiento con dexketoprofeno tras evaluarlo cuidadosamente. Esta misma valoración debe realizarse antes de iniciar un tratamiento de larga duración en pacientes con factores de riesgo de enfermedad cardiovascular (p.e. hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, fumadores).

Todos los AINE no selectivos pueden inhibir la agregación plaquetaria y prolongar el tiempo de sangrado por inhibición de la síntesis de prostaglandinas. Por lo tanto, no se recomienda el uso de dexketoprofeno en pacientes que reciban otras terapias que puedan alterar la hemostasia, tales como warfarina u otros cumarínicos o heparinas (ver sección 4.5).

Los pacientes de edad avanzada están más predispuestos a sufrir alteraciones de la función cardiovascular (ver sección 4.2).

Reacciones cutáneas

Muy raramente, y asociadas al uso de AINE, se han comunicado reacciones cutáneas graves (algunas de ellas mortales) que incluyen dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. Parece que los pacientes tienen un mayor riesgo de sufrir estos acontecimientos al inicio del tratamiento; la aparición del acontecimiento ocurrió en la mayoría de los casos durante el primer mes de tratamiento. Se interrumpirá la administración de dexketoprofeno tras la primera aparición de una erupción cutánea, lesiones en las mucosas o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

Excepcionalmente, la varicela puede ser el origen de complicaciones graves de infecciones cutáneas y de tejidos blandos. Hasta la fecha, no se ha podido descartar el papel de los AINE en el empeoramiento de estas infecciones por lo que es recomendable evitar el uso de dexketoprofeno en caso de varicela.

Enmascaramiento de los síntomas de infecciones subyacentes

Dexketoprofeno puede enmascarar los síntomas de una infección, lo que puede retrasar el inicio del tratamiento adecuado y, por tanto, empeorar el desenlace de la infección. Esto se ha observado en la neumonía bacteriana extrahospitalaria y en las complicaciones bacterianas de la varicela. Cuando se administre este medicamento para aliviar el dolor relacionado con una infección, se recomienda vigilar la infección. En entornos no hospitalarios, el paciente debe consultar a un médico si los síntomas persisten o empeoran.

Otra información

Se debe tener especial precaución en pacientes con:

- Trastornos congénitos del metabolismo de las porfirinas (p. ej. porfiria aguda intermitente)
- Deshidratación
- Después de cirugía mayor

Si el médico considera necesario un tratamiento prolongado con dexketoprofeno, se debe controlar regularmente la función hepática y renal y el recuento sanguíneo.

Muy raramente se han observado reacciones de hipersensibilidad aguda graves (p. ej. shock anafiláctico). Debe interrumpirse el tratamiento ante los primeros síntomas de reacciones de hipersensibilidad graves tras la toma del medicamento. Dependiendo de los síntomas, cualquier procedimiento médico necesario debe ser iniciado por profesionales sanitarios especialistas.

Los pacientes con asma, combinado con rinitis crónica, sinusitis crónica, y/o pólipos nasales tienen un mayor riesgo de sufrir alergia al ácido acetilsalicílico y/o a los AINE que el resto de la población. La administración de este medicamento puede provocar ataques de asma o broncoespasmo, particularmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico o a los AINE (ver sección 4.3)

Se recomienda administrar con precaución dexketoprofeno en pacientes con trastornos hematopoyéticos, lupus eritematoso sistémico o enfermedad mixta del tejido conectivo.

Debe evitarse el consumo de alcohol ya que puede intensificar los efectos adversos de los AINE, especialmente si afectan al tracto gastrointestinal o al sistema nervioso central.

Advertencias sobre excipientes

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

Población pediátrica

La seguridad de uso en niños y adolescentes no ha sido establecida.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Las siguientes interacciones son aplicables a los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en general.

Asociaciones no recomendadas:

- Otros AINE (incluyendo inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2), y elevadas dosis de salicilatos (≥ 3 g/día): la administración conjunta de varios AINE puede potenciar el riesgo de úlceras y hemorragias gastrointestinales, debido a un efecto sinérgico.
- Anticoagulantes: los AINE pueden aumentar los efectos de los anticoagulantes como la warfarina (ver sección 4.4) debido a la elevada unión del dexketoprofeno a proteínas plasmáticas, a la

inhibición de la función plaquetaria y al daño de la mucosa gastroduodenal. Si no pudiera evitarse esta combinación, serán necesarios un estricto control clínico y la monitorización analítica del paciente.

- Heparinas: existe un riesgo aumentado de hemorragia (debido a la inhibición de la función plaquetaria y al daño de la mucosa gastroduodenal). Si no pudiera evitarse esta combinación, serán necesarios un estricto control clínico y la monitorización analítica del paciente.
- Corticosteroides: existe un riesgo aumentado de ulceración gastrointestinal o hemorragia (ver sección 4.4).
- Litio (descrito con varios AINE): los AINE aumentan los niveles del litio en sangre, los cuales pueden alcanzar valores tóxicos (disminución de la excreción renal del litio). Por tanto este parámetro requiere la monitorización durante el inicio, el ajuste y la finalización del tratamiento con dexketoprofeno.
- Metotrexato, administrado a dosis elevadas, de 15 mg/semana o más: los antiinflamatorios en general aumentan la toxicidad hematológica del metotrexato, debido a una disminución de su aclaramiento renal.
- Hidantoinas y sulfonamidas: los efectos tóxicos de estas sustancias pueden verse incrementados.

Asociaciones que requieren precaución:

- Diuréticos, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), antibióticos aminoglucósidos y antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II): el dexketoprofeno puede reducir el efecto de los diuréticos y de los antihipertensivos. En algunos pacientes con compromiso de la función renal (p. Ej. pacientes deshidratados o pacientes de edad avanzada con compromiso de la función renal), la administración conjunta de agentes que inhiben la ciclooxigenasa e IECAs o antagonistas ARA-II o antibióticos aminoglucósidos puede agravar el deterioro, normalmente reversible, de la función renal. Si se combina dexketoprofeno y un diurético, deberá asegurarse que el paciente esté hidratado de forma adecuada y deberá monitorizarse la función renal al iniciarse el tratamiento (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo).
- Metotrexato, administrado a dosis bajas, menos de 15 mg/semana: los antiinflamatorios en general aumentan la toxicidad hematológica del metotrexato, debido a una disminución de su aclaramiento renal. Durante las primeras semanas de la terapia conjunta el recuento hematológico debe ser cuidadosamente monitorizado. Se incrementará la vigilancia incluso en presencia de función renal levemente alterada, así como en población de edad avanzada.
- Pentoxifilina: aumento del riesgo de hemorragia. Se incrementará la vigilancia clínica y se revisará el tiempo de sangría con mayor frecuencia.
- Zidovudina: riesgo aumentado de toxicidad hematológica debido a la acción sobre los reticulocitos, dando lugar a anemia grave a la semana del inicio del tratamiento con el AINE. Comprobar el recuento sanguíneo completo y el recuento de reticulocitos una o dos semanas después del inicio del tratamiento con el AINE.
- Sulfonilureas: los AINE pueden aumentar el efecto hipoglicémico de las sulfonilureas por desplazamiento de los puntos de fijación a proteínas plasmáticas.

Asociaciones a tener en cuenta:

- Beta-bloqueantes: el tratamiento con un AINE puede disminuir su efecto antihipertensivo debido a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas.
- Ciclosporina y tacrólimus: la nefrotoxicidad puede verse aumentada por los AINE debido a los efectos mediados por las prostaglandinas renales. Debe controlarse la función renal durante la terapia conjunta.
- Trombolíticos: aumento del riesgo de hemorragia.

- Antiagregantes plaquetarios e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS): aumentan el riesgo de úlcera o sangrado gastrointestinal (ver sección 4.4)
- Probenecid: puede aumentar las concentraciones plasmáticas de dexketoprofeno; esta interacción podría deberse a un mecanismo inhibitorio a nivel de la secreción tubular renal y de la glucuroconjugación y requiere un ajuste de dosis del dexketoprofeno.
-
- Glucósidos cardiotónicos: los AINE pueden aumentar los niveles plasmáticos de los glucósidos cardiotónicos.
- Mifepristona: Existe un riesgo teórico de que los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas alteren la eficacia de la mifepristona, evidencias científicas limitadas sugieren que la coadministración de AINE en el día de la administración de prostaglandinas no tiene un efecto perjudicial sobre los efectos de mifepristona o de las prostaglandinas en la maduración cervical o en la contractilidad uterina y que no reduce la eficacia de la interrupción médica del embarazo.
- Quinolonas antibacterianas: Datos en animales indican que altas dosis de quinolonas en combinación con AINE pueden aumentar el riesgo de convulsiones.
- Tenofovir: el uso concomitante con AINE puede aumentar el nitrógeno ureico en plasma y la creatinina. Deberá monitorizarse la función renal para controlar una potencial influencia sinérgica potencial en la función renal.
- Deferasirox: el uso concomitante con AINE puede aumentar el riesgo de toxicidad gastrointestinal. Se requiere un estricto control clínico cuando se combina deferasirox con estas sustancias.
- Pemetrexed: la combinación con AINE puede disminuir la eliminación de pemetrexed, por ese motivo se debe tener precaución al administrar altas dosis de AINE. En pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (aclaramiento de creatinina de 45 a 79 ml/min), se debe evitar la administración conjunta de pemetrexed con AINE durante 2 días antes y 2 después de la administración de pemetrexed.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

El uso de dexketoprofeno está contraindicado durante el tercer trimestre del embarazo y durante la lactancia (ver sección 4.3).

Embarazo:

La inhibición de la síntesis de prostaglandinas puede afectar de forma adversa al embarazo y/o desarrollo embrio-fetal. Datos de estudios epidemiológicos sugieren un aumento de riesgo de aborto y de malformación cardíaca y gastrosquisis después de utilizar inhibidores de la síntesis de prostaglandinas al principio del embarazo. El riesgo absoluto de malformaciones cardiovasculares se incrementó en menos del 1%, hasta aproximadamente el 1,5%. Se cree que el riesgo aumenta en función de la dosis y de la duración de la terapia. En animales, la administración de inhibidores de la síntesis de prostaglandinas ha producido un aumento de pérdidas pre- y post- implantación y de letalidad embrio-fetal.

Además, se ha notificado una mayor incidencia de diferentes malformaciones, incluyendo cardiovasculares, en animales a los que se administró un inhibidor de la síntesis de prostaglandina durante el periodo organogénico.

A partir de la semana 20 de embarazo, el uso de dexketoprofeno puede provocar oligohidramnios como resultado de una disfunción renal fetal. Esto puede ocurrir poco después del inicio del tratamiento y habitualmente es reversible mediante la interrupción de este. Dexketoprofeno no se debe administrar durante el primer y el segundo trimestre del embarazo a no ser que sea claramente necesario. Si dexketoprofeno se usa en mujeres que desean quedarse embarazadas o durante el primer o el segundo trimestre del embarazo, la dosis debe ser lo más baja posible y el tratamiento lo más corto posible. Se debe

considerar llevar a cabo un control prenatal de oligohidramnios después de la exposición a dexketoprofeno durante varios días desde la semana gestacional 20 en adelante. El tratamiento con dexketoprofeno deberá interrumpirse en caso de encontrarse oligohidramnios.

Durante el tercer trimestre de embarazo, todos los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas pueden provocar

- en el feto:
 - toxicidad cardiopulmonar (con cierre prematuro del ductus arteriosus e hipertensión pulmonar)
 - insuficiencia renal, que puede progresar a fallo renal con oligohidramnios (véase más arriba).
- en la madre y en el recién nacido, al final del embarazo:
 - una posible prolongación del tiempo de sangrado y efecto antiagregante, que puede producirse incluso a dosis muy bajas,
 - una inhibición de contracciones uterinas, que daría lugar a un retraso o prolongación del parto.

Lactancia:

Se desconoce si el dexketoprofeno se excreta en la leche materna. Su uso está contraindicado durante la lactancia (ver sección 4.3).

Fertilidad:

Como otros AINE, el uso de dexketoprofeno puede alterar la fertilidad femenina y no se recomienda en mujeres que están intentando concebir. En mujeres con dificultades para concebir o que están siendo sometidas a una investigación de fertilidad, se debería considerar la suspensión de dexketoprofeno.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Dexketoprofeno puede causar efectos indeseables como mareos, visión borrosa o somnolencia. La capacidad de reacción y la capacidad de conducir y utilizar máquinas puede verse afectada en estos casos.

4.8 Reacciones adversas

Los acontecimientos adversos notificados como al menos posiblemente relacionados con dexketoprofeno trometamol en los ensayos clínicos (en la forma de comprimidos), así como los efectos adversos comunicados tras la comercialización de dexketoprofeno se tabulan a continuación, clasificados por órganos y sistemas y ordenados según frecuencia: Debido a que los niveles plasmáticos de concentración máxima de dexketoprofeno alcanzados con la forma farmacéutica cápsulas son mayores que los obtenidos con los comprimidos, no se puede descartar un incremento potencial del riesgo a padecer reacciones adversas (gastrointestinales).

CLASIFICACIÓN POR ÓRGANOS / SISTEMAS	Frecuentes (≥1/100 a <1/10)	Poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100)	Raras (≥1/10.000 a <1/1.000)	Muy raras / (<1/10.000)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	---	---	---	Neutropenia trombocitopenia
Trastornos del Sistema inmunológico	---	---	Edema de laringe	Reacción anafiláctica, incluyendo shock

				anafiláctico
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	---	---	Anorexia	---
Trastornos psiquiátricos	---	Insomnio, ansiedad	---	---
Trastornos del sistema nervioso	---	Cefalea, mareo, somnolencia	Parestesia, síncope	---
Trastornos oculares	---	---	---	Visión borrosa
Trastornos del oído y del laberinto	---	Vértigo.	---	Tinnitus.
Trastornos cardíacos	---	Palpitaciones.	---	Taquicardia.
Trastornos vasculares	---	Sofocos.	Hipertensión.	Hipotensión.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	---	---	Bradipnea.	Broncoespasmo, disnea.
Trastornos gastrointestinales	Náuseas y/o vómitos, dolor abdominal, diarrea, dispepsia.	Gastritis, estreñimiento, sequedad de boca, flatulencia.	Úlcera péptica, úlcera péptica con hemorragia o úlcera péptica con perforación (ver 4.4).	Pancreatitis.
Trastornos hepatobiliares	---	---	Daño hepatocelular.	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	---	Rash.	Urticaria, acné, sudoración incrementada.	Síndrome de Steven Johnson, necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell), angioedema, edema facial, reacciones de fotosensibilidad, prurito.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	---	---	Dolor lumbar.	---
Trastornos renales y urinarios	---	---	Insuficiencia renal aguda, Poliuria.	Nefritis o síndrome nefrótico.
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	---	---	Alteraciones menstruales, alteraciones prostáticas.	---

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	---	Fatiga, dolor, astenia, escalofríos, malestar general.	Edema periférico.	---
Exploraciones complementarias	---	---	Analítica hepática anormal.	---

Las reacciones adversas que se observan con mayor frecuencia son de naturaleza gastrointestinal. Pueden aparecer úlceras pépticas, perforaciones o hemorragias gastrointestinales, algunas veces mortales, especialmente en pacientes de edad avanzada (ver sección 4.4). Tras la administración, se han comunicado casos de náusea, vómitos, diarrea, flatulencia, estreñimiento, dispepsia, dolor abdominal, melenas, hematemesis, estomatitis ulcerativa, exacerbación de colitis y enfermedad de Crohn (ver sección 4.4). Con menor frecuencia, también se ha observado gastritis.

En asociación con otros AINE se han notificado casos de edema, hipertensión y fallo cardíaco. Como todos los AINE las siguientes reacciones adversas podrían presentarse: meningitis aséptica, la cual predominantemente podría ocurrir en pacientes con lupus eritematoso sistémico o enfermedad mixta del tejido conectivo; y reacciones hematológicas (púrpura, anemias aplásica y hemolítica y raramente agranulocitosis e hipoplasia medular). Reacciones ampollas incluyendo el Síndrome de Stevens Johnson y la Necrosis Epidérmica Tóxica (muy raros).

Datos procedentes de ensayos clínicos y de estudios epidemiológicos sugieren que el empleo de algunos AINE (especialmente en dosis altas y en tratamientos de larga duración) puede asociarse con un pequeño aumento del riesgo de acontecimientos aterotrombóticos (por ejemplo, infarto de miocardio o ictus; ver sección 4.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: ww.notificaRAM.es

4.9 Sobredosis

Se desconoce la sintomatología asociada a la sobredosis. Medicamentos similares han producido trastornos gastrointestinales (vómitos, anorexia, dolor abdominal) y neurológicos (somnolencia, vértigo, desorientación, dolor de cabeza).

En caso de sobredosis o ingestión accidental, debe procederse inmediatamente a la instauración de tratamiento sintomático en base a la condición clínica del paciente. Si un adulto o un niño hubiesen ingerido más de 5 mg/kg de dexketoprofeno, debería administrarse carbón activado en la primera hora posterior a la ingesta.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: derivados del ácido propiónico, código ATC: M01AE17.

El dexketoprofeno trometamol es la sal de trometamina del ácido S-(+)-2-(3-benzoilfenil) propiónico, un fármaco analgésico, antiinflamatorio y antipirético perteneciente a la familia de los antiinflamatorios no esteroideos (M01AE).

Mecanismo de acción

El mecanismo de acción de los antiinflamatorios no esteroideos se relaciona con la disminución de la síntesis de prostaglandinas mediante la inhibición de la vía de la ciclooxigenasa. Concretamente, hay una inhibición de la transformación del ácido araquidónico en endoperóxidos cíclicos, las PGG₂ y PGH₂, que dan lugar a las prostaglandinas PGE₁, PGE₂, PGF₂ a y PGD₂, así como a la prostaciclina PGI₂ y a los tromboxanos (TxA₂ y TxB₂). Además, la inhibición de la síntesis de prostaglandinas podría tener efecto sobre otros mediadores de la inflamación como las quininas, ejerciendo una acción indirecta que se sumaría a su acción directa.

Efectos farmacodinámicos

Se ha demostrado en animales de experimentación y en humanos que el dexketoprofeno es un inhibidor de las actividades COX-1 y COX-2.

Eficacia clínica y seguridad

Estudios clínicos realizados sobre diversos modelos de dolor, demostraron actividad analgésica efectiva del dexketoprofeno trometamol. El inicio del efecto se obtuvo en algunos estudios a los 30 minutos post-administración. El efecto analgésico persiste de 4 a 6 horas.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La comparación entre el estándar de liberación de dexketoprofeno comprimidos y cápsulas a la dosis de 25 mg indicó que las dos formulaciones eran bioequivalentes en términos de magnitud de biodisponibilidad (AUC). Los picos de concentración (C_{max}) fueron aproximadamente un 20% mayores tras la administración de las cápsulas en comparación con los comprimidos.

Absorción

Tras la administración oral, alcanza la concentración plasmática máxima después de 0,50 h cuando se administra en la forma de cápsulas.

Cuando se administra conjuntamente con alimentos, el AUC no se modifica, sin embargo la C_{max} del dexketoprofeno trometamol se reduce y su velocidad de absorción se retrasa (incremento de t_{max}).

Distribución

Los valores de la semivida de distribución y de eliminación del dexketoprofeno trometamol son 0,35 y 1,65 horas, respectivamente. Al igual que otros fármacos con elevada unión a proteínas plasmáticas (99 %), su volumen de distribución tiene un valor medio inferior a 0,25 l/kg.

En los estudios farmacocinéticos realizados a dosis múltiple, se observó que el AUC tras la última administración no difiere de la obtenida a dosis única, indicando por lo tanto que no se produce acumulación del fármaco.

Metabolismo o Biotransformación

Tras la administración de dexketoprofeno trometamol, en orina sólo se obtiene el enantiómero S(+), demostrando que no se produce conversión al enantiómero R(-) en humanos.

Eliminación

La principal vía de eliminación para el dexketoprofeno es la glucuronoconjugación seguida de excreción renal.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos, según a los estudios convencionales de farmacología de seguridad, genotoxicidad e inmunofarmacología. Los estudios de toxicidad crónica realizados en ratones y monos dieron un Nivel sin Efecto Adverso Observable (NOAEL) a dosis 2 veces más altas que la dosis máxima recomendada en humanos. A dosis más altas, los principales efectos adversos observados en monos fueron sangre en heces, disminución del aumento de peso corporal y, a la dosis más alta, lesiones gastrointestinales erosivas. Estos efectos aparecieron en dosis que determinan una exposición al fármaco de 14 a 18 veces más alta que la dosis máxima recomendada en humanos.

No hay estudios sobre el potencial carcinogénico en animales. No se obtuvo evidencia de tumorigenicidad en estudios sobre ketoprofeno en ratones y ratas, aunque en esta última especie, el estudio no fue concluyente debido a la baja supervivencia.

Tal y como se ha reconocido para toda la clase farmacológica de los AINE, dexketoprofeno puede causar cambios en la supervivencia embrio-fetal en modelos animales, tanto indirectamente, a través de toxicidad gastrointestinal en las madres embarazadas, como directamente en el desarrollo de los fetos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Contenido de la cápsula

Almidón de maíz pregelatinizado
Celulosa microcristalina
Carboximetilalmidón sódico Tipo A
Diestearato de Glicerol

Composición de la cápsula (cuerpo y tapa)

Gelatina
Dióxido de titanio (E-171)
Amarillo de quinoleína (E-104)
Azul patente V (E-131)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

Blíster de Aluminio/PVC-PE-PVDC(90): 15 meses
Blíster de Aluminio/PVC-ACLAR®(PCTFE): 18 meses

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 25°C.
Conservar el blíster en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Las cápsulas se presentan en blíster unidosos de Aluminio/PVC-ACLAR®(PCTFE) ó Aluminio/PVC-PE-PVDC(90), conteniendo 10 cápsulas duras.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

LABORATORIOS NORMON, S.A.
Ronda de Valdecarrizo, 6.
28760 Tres Cantos,
Madrid (España).

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Septiembre 2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

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

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Difenatil 1 g comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 1 g de paracetamol

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos.

Comprimidos oblongos, biconvexos, de color blanco, con ranura en una de las caras y marcados con PC en la otra cara. El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

Las dimensiones de los comprimidos son: $21,0 \pm 0,5$ mm de longitud.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento sintomático del dolor de intensidad moderada y estados febriles

Indicado en adultos y adolescentes a partir de 16 años (o peso corporal superior a 50 kg).

4.2. Posología y forma de administración

Forma de administración:

Vía oral. Los comprimidos deben tomarse con un vaso de líquido, preferentemente agua.

Posología

- Adultos y adolescentes mayores de 16 años (o peso superior a 50 kg):
1 comprimido (1g de paracetamol) cada 6-8 horas, según necesidad. No se excederá de 3 g/24 horas.

Se debe evitar la administración de dosis altas de paracetamol durante periodos prolongados de tiempo ya que se incrementa el riesgo de daño hepático.

Si el dolor se mantiene durante más de 5 días, la fiebre durante más de 3 días o bien el dolor o la fiebre empeoran o aparecen otros síntomas, se deberá evaluar la situación clínica.

- Pacientes con insuficiencia renal:

En caso de insuficiencia renal reducir la dosis, dependiendo del grado de filtración glomerular según el cuadro siguiente:

Filtración glomerular	DOSIS
10-50 ml/min	500 mg cada 6h
<10ml/min	500 mg cada 8h

Debido a la dosis, este medicamento no está indicado para este grupo de pacientes.

- Pacientes con insuficiencia hepática:

En caso de insuficiencia hepática no se excederá de 2 g/24 horas y el intervalo mínimo entre dosis será de 8 horas (ver sección 4.4 de advertencias y precauciones especiales de empleo).

- Uso en ancianos:

En pacientes geriátricos se ha observado un aumento de la semivida de eliminación del paracetamol por lo que se recomienda reducir la dosis del adulto en un 25%.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

- Paracetamol se debe administrar con precaución, evitando tratamientos prolongados en pacientes con anemia, afecciones cardíacas o pulmonares o con disfunción hepática y renal grave (en este último caso, el uso ocasional es aceptable, pero la administración prolongada de dosis elevadas puede aumentar el riesgo de aparición de efectos adversos).
- La utilización de paracetamol en pacientes que consumen habitualmente alcohol (3 o más bebidas alcohólicas al día) puede provocar daño hepático.
- En alcohólicos crónicos, no se debe administrar más de 2 g/día de paracetamol.
- Se recomienda precaución en pacientes asmáticos sensibles al ácido acetilsalicílico, debido a que se han descrito reacciones broncoespásticas con paracetamol (reacción cruzada) en estos pacientes, aunque sólo se han manifestado en una minoría de dichos pacientes, puede provocar reacciones graves en algunos casos, especialmente cuando se administra en dosis altas.
- Se debe limitar la automedicación con paracetamol cuando se está en tratamiento con anticonvulsivantes debido a que con el uso concomitante de ambos se potencia la hepatotoxicidad y se disminuye la biodisponibilidad del paracetamol, especialmente en tratamientos con dosis altas de paracetamol.
- Debe advertirse al paciente que evite el uso simultáneo de este medicamento con otros que contengan paracetamol, como por ejemplo medicamentos antigripales. En caso de administrarse otro medicamento que contenga paracetamol no se deberá exceder la dosis máxima de paracetamol de 3 g al día teniendo en cuenta el contenido del mismo de todos los medicamentos que utiliza el paciente.
- El uso simultáneo de más de un medicamento que contenga paracetamol puede dar lugar a cuadros de intoxicación (ver sección 4.9)
- Los cuadros tóxicos asociados a paracetamol se pueden producir tanto por la ingesta de una sobredosis única o por varias tomas con dosis excesivas de paracetamol.
- Se han producido comunicaciones de casos de hepatotoxicidad con dosis diarias inferiores a 4g.
- Si el dolor se mantiene durante más de 5 días o la fiebre durante más de 3 días, o, empeoran o aparecen otros síntomas, se debe reevaluar la situación clínica.
- Cuando se requiera la administración de dosis inferiores a 1 g de paracetamol por toma se deberán emplear otras presentaciones de paracetamol que se adapten a la dosificación requerida.

Se recomienda precaución si se administra paracetamol concomitantemente con flucloxacilina debido al aumento del riesgo de acidosis metabólica con alto desequilibrio aniónico (HAGMA), particularmente en pacientes con insuficiencia renal grave, sepsis, desnutrición y otras fuentes de deficiencia de glutatión (por

ejemplo, alcoholismo crónico), así como aquellos que utilizan dosis máximas diarias de paracetamol. Se recomienda una estrecha vigilancia, incluida la medición de 5-oxoprolina en orina.

Difenatil contiene sodio (Almidón glicolato sódico de patata (Tipo A)).

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

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El paracetamol se metaboliza a nivel hepático, dando lugar a metabolitos hepatotóxicos por lo que puede interaccionar con fármacos que utilicen sus mismas vías de metabolización. Dichos fármacos son:

- **Anticoagulantes orales (acenocumarol, warfarina):** La administración crónica de dosis de paracetamol superiores a 2 g/día con este tipo de productos, puede provocar un incremento del efecto anticoagulante, posiblemente debido a una disminución de la síntesis hepática de los factores que favorecen la coagulación. Dada su aparente escasa relevancia clínica a dosis inferiores a 2g/día, se debe considerar como alternativa terapéutica a la administración de salicilatos en pacientes con terapia anticoagulante.
- **Alcohol etílico:** potenciación de la toxicidad del paracetamol, por posible inducción de la producción hepática de productos hepatotóxicos derivados del paracetamol.
- **Anticonvulsivantes (fenitoína, fenobarbital, metilfenobarbital, primidona):** disminución de la biodisponibilidad del paracetamol así como potenciación de la hepatotoxicidad a sobredosis, debido a la inducción del metabolismo hepático.
- **Diuréticos del asa:** Los efectos de los diuréticos pueden verse reducidos, ya que el paracetamol puede disminuir la excreción renal de prostaglandinas y la actividad de la renina plasmática.
- **Isoniazida:** disminución del aclaramiento de paracetamol, con posible potenciación de su acción y/o toxicidad, por inhibición de su metabolismo hepático.
- **Lamotrigina:** Disminución del área bajo la curva (20%) y de la vida media (15%) de lamotrigina, con posible inhibición de su efecto, por posible inducción de su metabolismo hepático.
- **Metoclopramida y domperidona:** aumentan la absorción del paracetamol en el intestino delgado, por el efecto de estos medicamentos sobre el vaciado gástrico
- **Probenecid:** Puede incrementar ligeramente la eficacia terapéutica del paracetamol.
- **Propranolol:** El propranolol inhibe el sistema enzimático responsable de la glucuronidación y oxidación del paracetamol. Por lo tanto, puede potenciar la acción del paracetamol.
- **Rifampicina:** Aumento del aclaramiento de paracetamol por posible inducción de su metabolismo hepático.
- **Resinas de intercambio iónico (colestiramina):** disminución en la absorción del paracetamol, con posible inhibición de su efecto, por fijación del paracetamol en intestino.

Se debe tener precaución cuando se utiliza paracetamol de forma concomitante con flucloxacilina, ya que la administración concurrente se ha asociado con acidosis metabólica con desequilibrio aniónico alto, especialmente en pacientes con factores de riesgo (ver sección 4.4).

Interferencias con pruebas analíticas:

El paracetamol puede alterar los valores de las determinaciones analíticas de ácido úrico y glucosa.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo:

Una gran cantidad de datos en mujeres embarazadas indican la ausencia de toxicidad fetal/neonatal o malformaciones congénitas. Los estudios epidemiológicos sobre el desarrollo neurológico de niños expuestos a paracetamol en el útero muestran resultados no concluyentes. Si es clínicamente necesario,

puede utilizarse paracetamol durante el embarazo, pero debe usarse la dosis mínima eficaz durante el menor tiempo posible y con la menor frecuencia posible.

Lactancia:

Aunque en la leche materna se han medido concentraciones máximas de 10 a 15 microgramos/ml (de 66,2 a 99,3 micromoles/l) al cabo de 1 ó 2 horas de la ingestión, por parte de la madre, de una dosis única de 650 mg, en la orina de los lactantes no se ha detectado *paracetamol* ni sus metabolitos. La vida media en la leche materna es de 1,35 a 3,5 horas. No se han producido comunicaciones de efectos adversos en niños.

Paracetamol se puede utilizar en mujeres en periodo de lactancia si no se excede la dosis recomendada. Se debe tener precaución en el caso de uso prolongado.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia del paracetamol sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. No se ha descrito ningún efecto en este sentido.

4.8. Reacciones adversas

a. Informe del perfil de seguridad

Las reacciones adversas que más se han informado durante el periodo de utilización de paracetamol son: hepatotoxicidad, toxicidad renal, alteraciones en la fórmula sanguínea, hipoglucemia y dermatitis alérgica.

b. Lista tabulada de reacciones adversas

Frecuencia	Órgano/ Sistema	Reacción adversa
Raras (≥1/10.000, <1/1.000)	Trastornos vasculares:	Hipotensión
	Trastornos hepatobiliares:	Niveles aumentados de transaminasas hepáticas
	Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:	Malestar
Muy raras (<1/10.000)	Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia, agranulocitosis, leucopenia, neutropenia, anemia hemolítica.
	Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipoglucemia
	Trastornos hepatobiliares	Hepatotoxicidad (ictericia)
	Trastornos renales y urinarios	Piuria estéril (orina turbia), efectos renales adversos (véase epígrafe 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo)
	Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:	Reacciones de hipersensibilidad que oscilan, entre una simple erupción cutánea o una urticaria y shock anafiláctico.

	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Se han notificado reacciones cutáneas graves.
--	---	---

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

La sintomatología por sobredosis incluye mareos, vómitos, pérdida de apetito, ictericia, dolor abdominal e insuficiencia renal y hepática. Si se ha ingerido una sobredosis debe tratarse rápidamente al paciente en un centro médico aunque no haya síntomas o signos significativos ya que, aunque éstos pueden causar la muerte, a menudo no se manifiestan inmediatamente después de la ingestión, sino a partir del tercer día. Puede producirse la muerte por necrosis hepática. Asimismo, puede aparecer fallo renal agudo.

La sobredosis de paracetamol se evalúa en cuatro fases, que comienzan en el momento de la ingestión de la sobredosis:

- **FASE I** (12-24 horas): náuseas, vómitos, diaforesis y anorexia;
- **FASE II** (24-48 horas): mejoría clínica; comienzan a elevarse los niveles de AST, ALT, bilirrubina y protrombina
- **FASE III** (72-96 horas): pico de hepatotoxicidad; pueden aparecer valores de 20.000 para la AST
- **FASE IV** (7-8 días): recuperación

Puede aparecer hepatotoxicidad. La mínima dosis tóxica, en una sola toma, es de más de 6 g en adultos y más de 100 mg/Kg de peso en niños. Dosis superiores a 20-25 g son potencialmente mortales. Los síntomas de la hepatotoxicidad incluyen náuseas, vómitos, anorexia, malestar, diaforesis, dolor abdominal y diarrea. Si la dosis ingerida fue superior a 150 mg/Kg o no puede determinarse la cantidad ingerida, hay que obtener una muestra de paracetamol sérico a las 4 horas de la ingestión. En el caso de que se produzca hepatotoxicidad, realizar un estudio de la función hepática y repetir el estudio con intervalos de 24 horas. El fallo hepático puede desencadenar encefalopatía, coma y muerte.

Niveles plasmáticos de paracetamol superiores a 300 microgramos/ml, encontrados a las 4 horas de la ingestión, se han asociado con el daño hepático producido en el 90% de los pacientes. Éste comienza a producirse cuando los niveles plasmáticos de paracetamol a las 4 horas son superiores a 120 microgramos/ml o superiores a 30 microgramos/ml a las 12 horas de la ingestión.

La ingestión crónica de dosis superiores a 4 g/día puede dar lugar a hepatotoxicidad transitoria. Los riñones pueden sufrir necrosis tubular, y el miocardio puede resultar lesionado.

Tratamiento: en todos los casos se procederá a aspiración y lavado gástrico, preferiblemente dentro de las 4 horas siguientes a la ingestión.

Existe un antídoto específico para la toxicidad producida por paracetamol: la N-acetilcisteína que se puede administrar por vía intravenosa o por vía oral.

Vía intravenosa:

Se recomiendan 300 mg/Kg de N-acetilcisteína (equivalentes a 1,5 ml/Kg de solución acuosa al 20%; pH: 6,5), administrados por vía I.V. durante un período de 20 horas y 15 minutos, según el siguiente esquema:

1. ADULTOS

- Dosis de ataque: 150 mg/Kg (equivalentes a 0,75 ml/Kg de solución acuosa al 20% de N-acetilcisteína; pH: 6,5), lentamente por vía intravenosa o diluidos en 200 ml de dextrosa al 5%, durante 15 minutos.
- Dosis de mantenimiento:
 - a) Inicialmente se administrarán 50 mg/Kg (equivalentes a 0,25 ml/Kg de solución acuosa al 20% de N-acetilcisteína; pH: 6,5), en 500 ml de dextrosa al 5% en infusión lenta durante 4 horas.
 - b) Posteriormente, se administrarán 100 mg/Kg (equivalentes a 0,50 ml/Kg de solución acuosa al 20% de N-acetilcisteína; pH: 6,5), en 1.000 ml de dextrosa al 5% en infusión lenta durante 16 horas.

2. NIÑOS

Para niños el volumen de la solución de dextrosa al 5% para la infusión debe ser ajustado en base a la edad y al peso del niño, para evitar congestión vascular pulmonar.

La eficacia del antídoto es máxima si se administra antes de que transcurran 4 horas tras la intoxicación; disminuye progresivamente a partir de la octava hora, y es ineficaz a partir de las 15 horas de la intoxicación.

La administración de la solución acuosa de N-acetilcisteína al 20% podrá ser interrumpida cuando los resultados del examen de sangre muestren niveles hemáticos de paracetamol indetectables y se observe la recuperación de los niveles de transaminasas y otros marcadores pronósticos (ej, creatinina, lactato, pH, protrombina/INR, fosfato)

Efectos adversos de la N-acetilcisteína por vía IV: excepcionalmente, se han observado erupciones cutáneas y anafilaxia, generalmente en el intervalo entre 15 minutos y 1 hora desde el comienzo de la infusión.

Vía oral:

Es preciso administrar el antídoto de N-acetilcisteína antes de que transcurran 10 horas desde la sobredosificación.

ADULTOS

La dosis de antídoto recomendada para los adultos es:

- una dosis inicial de 140 mg/Kg de peso corporal
- 17 dosis de 70 mg/Kg de peso corporal, una cada 4 horas

Cada dosis se debe diluir al 5% con una bebida de cola, zumo de uva, de naranja o agua, antes de ser administrada, debido a su olor desagradable y a sus propiedades irritantes o esclerosantes. Si la dosis se vomita en el plazo de 1 hora después de la administración, se debe repetir.

Si fuera necesario, el antídoto (diluido con agua) se puede administrar mediante la intubación duodenal.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: otros analgésicos y antipiréticos. Anilidas: Paracetamol. Código ATC: N02BE01.

El *paracetamol* es un analgésico que también posee propiedades antipiréticas.

Se desconoce el mecanismo exacto de la acción del paracetamol, aunque se sabe que actúa a nivel del Sistema Nervioso Central y, en menor grado, bloqueando la generación del impulso doloroso a nivel periférico.

Se cree que el paracetamol aumenta el umbral del dolor inhibiendo la síntesis de prostaglandinas, mediante el bloqueo de ciclooxigenasas en el Sistema Nervioso Central (específicamente la COX-3). Sin embargo, el paracetamol no inhibe de forma significativa las ciclooxigenasas en los tejidos periféricos.

El paracetamol estimula la actividad de las vías serotoninérgicas descendentes que bloquean la transmisión de las señales nociceptivas a la médula espinal procedentes de tejidos periféricos. En este sentido, algunos datos experimentales indican que la administración de antagonistas de diferentes subtipos de receptores serotoninérgicos administrados intraespinalmente son capaces de anular el efecto antinociceptivo del paracetamol.

La acción antitérmica está relacionada con la inhibición de la síntesis de PGE₁ en el hipotálamo, órgano coordinador fisiológico del proceso de termorregulación.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Por vía oral la biodisponibilidad de paracetamol es del 75-85%. La absorción del paracetamol es rápida y completa. La concentración plasmática máxima se alcanza en función de la forma farmacéutica con un tiempo de 0,5 a 2 horas. El grado de unión a proteínas plasmáticas es de un 10%. El tiempo que transcurre hasta lograr el efecto máximo es de 1 a 3 horas, y la duración de la acción es de 3 a 4 horas. El metabolismo del *paracetamol* experimenta un efecto de primer paso hepático, siguiendo una cinética lineal. Sin embargo, esta linealidad desaparece cuando se administran dosis superiores a 2 g. El *paracetamol* se metaboliza fundamentalmente en el hígado (90-95%), siendo eliminado principalmente en orina como un conjugado con el ácido glucurónico, y en menor proporción con el ácido sulfúrico y la cisteína; menos del 5% se excreta en forma inalterada. La semivida de eliminación es de 1,5-3 horas (aumenta en caso de sobredosis y en pacientes con insuficiencia hepática, ancianos y niños). Dosis elevadas pueden saturar los mecanismos habituales de metabolización hepática, lo que hace que se utilicen vías metabólicas alternativas que dan lugar a metabolitos hepatotóxicos y posiblemente nefrotóxicos, por agotamiento de glutatión.

Variaciones fisiopatológicas:

Insuficiencia renal: en caso de insuficiencia renal severa (aclaramiento de creatinina inferior a 10 ml/min) la eliminación del paracetamol y de sus metabolitos se ve retardada.

Pacientes de edad avanzada: la capacidad de conjugación no se modifica. Se ha observado un aumento de la semivida de eliminación del paracetamol.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

El paracetamol, a dosis terapéuticas, no presenta efectos tóxicos y únicamente a dosis muy elevadas causa necrosis centrolobulillar hepática en los animales y en el hombre. Igualmente, a niveles de dosis muy altos, el paracetamol causa metahemoglobinemia y hemólisis oxidativa en perros y gatos y muy rara vez en humanos.

Se han observado en estudios de toxicidad crónica, subcrónica y aguda, llevados a cabo con ratas y ratones, lesiones gastrointestinales, cambios en el recuento sanguíneo, degeneración del hígado y parénquima renal, incluso necrosis. Por un lado, las causas de estos cambios se han atribuido al mecanismo de acción y por

otro lado, al metabolismo de paracetamol. Se ha visto también en humanos, que los metabolitos parecen producir los efectos tóxicos y los correspondientes cambios en los órganos. Además, se ha descrito casos muy raros de hepatitis agresiva crónica reversible durante el uso prolongado (ej. 1 año) con dosis terapéuticas. En el caso de dosis subtóxicas, pueden aparecer signos de intoxicación a las 3 semanas de tratamiento. Por lo tanto, paracetamol no deberá tomarse durante largos periodos de tiempo y tampoco a dosis altas.

Investigaciones adicionales no mostraron evidencia de un riesgo genotóxico de paracetamol relevante a las dosis terapéuticas, es decir a dosis no tóxicas.

Estudios a largo plazo en ratas y ratones no produjeron evidencia de tumores con dosis de paracetamol no hepatotóxicas.

No se dispone de estudios convencionales que utilicen las normas actualmente aceptadas para la evaluación de la toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

Fertilidad: los estudios de toxicidad crónica en animales demuestran que dosis elevadas de *paracetamol* producen atrofia testicular e inhibición de la espermatogénesis; se desconoce la importancia de este hecho para su uso en humanos.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Almidón glicolato sódico de patata (Tipo A), agua purificada, almidón de maíz pregelatinizado, povidona K30 (E1201), ácido esteárico (E570) y crospovidona (E1202).

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

30 meses.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Envases de 10 comprimidos, acondicionados en blíster de PVC/PVDC/Aluminio.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

LABORATORIOS NORMON, S.A.
Ronda de Valdecarrizo, 6
28760 Tres Cantos - Madrid
(ESPAÑA)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Mayo 2020

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Abril 2022

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Normodol 400 mg granulado para solución oral EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Composición cualitativa y cuantitativa

Cada sobre contiene 740 mg de ibuprofeno arginina equivalentes a 400 mg de ibuprofeno.

Excipiente(s) con efecto conocido

Cada sobre contiene: 20 mg de aspartamo (E-951) (equivalentes a 11,23 mg de fenilalanina), 520 mg de sacarosa y 3,58 mg de glucosa.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Granulado para solución oral.

Se presenta en forma de granulado de color blanco con olor característico a naranja.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Normodol está indicado en adultos y adolescentes a partir de 12 años.

Alivio sintomático de los dolores ocasionales leves o moderados, como dolores de cabeza, dentales, menstruales, musculares (contracturas) o de espalda (lumbalgia).

Estados febriles.

4.2. Posología y forma de administración

Se debe utilizar la dosis eficaz más baja durante el menor tiempo necesario para aliviar los síntomas (ver sección 4.4).

Posología

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

Adultos y adolescentes a partir de 12 años:

Se pueden usar tomas de 400 mg (1 sobre) cada 6-8 horas (en adolescentes con peso > 40 kg).

No se tomarán más de 1200 mg al cabo de 24 horas.

Población pediátrica:

No se recomienda el uso de normodol en niños ni en adolescentes con menos de 40 kg de peso ya que la dosis de ibuprofeno que contiene no es adecuada para la posología recomendada en este grupo de pacientes.

Mayores de 65 años:

La posología debe ser establecida por el médico, ya que cabe la posibilidad de que se necesite una reducción de la dosis habitual.

Pacientes con insuficiencia renal, hepática o cardíaca:

Reducir la dosis (ver sección 4.4).

No se debe utilizar ibuprofeno en pacientes con insuficiencia renal, hepática o cardíaca grave (ver sección 4.3).

Forma de administración

Vía oral.

Disolver el granulado en un vaso de agua y agitar hasta disolución.

Tomar el medicamento con las comidas, especialmente si se notan molestias digestivas.

Si el dolor se mantiene durante más de 5 días, la fiebre más de 3 días, o bien el dolor o la fiebre empeoran o aparecen otros síntomas, se evaluará la situación clínica.

4.3. Contraindicaciones

Normodol está contraindicado:

- En pacientes con hipersensibilidad conocida al ibuprofeno, a otros AINEs o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- En pacientes que hayan experimentado crisis de asma, rinitis aguda, urticaria, edema angioneurótico u otras reacciones de tipo alérgico tras haber utilizado sustancias de acción similar (p. ej. ácido acetilsalicílico u otros AINEs).
- En pacientes con antecedentes de hemorragia gastrointestinal o perforación relacionados con tratamientos anteriores con AINEs. Úlcera péptica/hemorragia gastrointestinal activa o recidivante (dos o más episodios diferentes de ulceración o hemorragia comprobados).
- En pacientes con insuficiencia cardíaca grave (clase IV de la NYHA).
- En pacientes con disfunción renal grave.
- En pacientes con disfunción hepática grave.
- En pacientes con diátesis hemorrágica u otros trastornos de la coagulación.
- Durante el tercer trimestre de la gestación (véase sección 4.6).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Riesgos gastrointestinales:

Hemorragias gastrointestinales, úlceras y perforaciones: Durante el tratamiento con AINEs entre los que se encuentra el ibuprofeno, se han notificado hemorragias gastrointestinales, úlceras y perforaciones (que pueden ser mortales) en cualquier momento del mismo, con o sin síntomas previos de alerta y con o sin antecedentes previos de acontecimientos gastrointestinales graves previos.

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

Se debe advertir a los pacientes con antecedentes de toxicidad gastrointestinal, y en especial a los pacientes de edad avanzada, que comuniquen inmediatamente al médico cualquier síntoma abdominal infrecuente (especialmente los del sangrado gastrointestinal) durante el tratamiento y en particular en los estadios iniciales.

Se debe recomendar una precaución especial a aquellos pacientes que reciben tratamientos concomitantes que podrían elevar el riesgo de úlcera o sangrado gastrointestinal como los anticoagulantes orales del tipo dicumarínicos o los medicamentos antiagregantes plaquetarios del tipo ácido acetilsalicílico (ver sección 4.5). Asimismo, se debe mantener cierta precaución en la administración concomitante de corticoides orales y de antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS).

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

Los AINEs deben administrarse con precaución en pacientes con antecedentes de colitis ulcerosa, o de enfermedad de Crohn, pues podrían exacerbar dicha patología (ver sección 4.8).

Riesgos cardiovasculares y cerebrovasculares:

Para evitar la aparición de problemas cardiovasculares no se debe sobrepasar la dosis máxima diaria de 1200 mg.

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

Estudios clínicos sugieren que el uso de ibuprofeno, especialmente en dosis altas (2400 mg/día) puede estar asociado a un pequeño aumento del riesgo de acontecimientos trombóticos arteriales (por ejemplo, infarto de miocardio o ictus). En general, los estudios epidemiológicos no sugieren que el ibuprofeno a dosis bajas (p.ej., \leq 1200 mg/día) esté asociado a un aumento del riesgo de acontecimientos trombóticos arteriales.

Los pacientes con hipertensión no controlada, insuficiencia cardíaca congestiva (II-III de NYHA), cardiopatía isquémica establecida, arteriopatía periférica y/o enfermedad cerebrovascular sólo se deben tratar con ibuprofeno después de una cuidadosa valoración y se deben evitar las dosis altas (2400 mg/día).

También se debe aplicar una cuidadosa valoración antes de iniciar el tratamiento a largo plazo de pacientes con factores de riesgo de acontecimientos cardiovasculares (p.ej. hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, tabaquismo), en especial si se necesitan dosis elevadas de ibuprofeno (2400 mg/día).

Riesgos de reacciones cutáneas graves:

Se han descrito reacciones cutáneas graves, algunas mortales, incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, y necrólisis epidérmica tóxica con una frecuencia muy rara en asociación con la utilización de AINEs (ver sección 4.8). Parece que los pacientes tienen mayor riesgo de sufrir estas reacciones al comienzo del tratamiento: la aparición de dicha reacción adversa ocurre en la mayoría de los casos durante el primer mes de tratamiento. Se ha notificado pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) asociada a productos que contienen ibuprofeno. Debe suspenderse inmediatamente la administración de ibuprofeno ante los primeros síntomas de eritema cutáneo, lesiones en mucosas u otros signos de hipersensibilidad.

Insuficiencia renal y/o hepática:

Ibuprofeno debe ser utilizado con precaución en pacientes con historia de enfermedad hepática o renal y especialmente durante el tratamiento simultáneo con diuréticos, ya que debe tenerse en cuenta que la inhibición de prostaglandinas puede producir retención de líquidos y deterioro de la función renal. En caso de ser administrado en estos pacientes, la dosis de ibuprofeno debe mantenerse lo más baja posible, y vigilar regularmente la función renal.

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

En general el uso habitual de analgésicos, especialmente la combinación de diferentes sustancias analgésicas, puede llevar a lesiones renales duraderas, con el riesgo de insuficiencia renal (nefropatía analgésica). Tienen un alto riesgo de sufrir esta reacción, los pacientes de edad avanzada y aquellos pacientes con insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca, disfunción hepática, aquellos que están siendo

tratados con diuréticos o con IECA. Al interrumpir la terapia con AINEs normalmente se consigue el restablecimiento al estado de pre-tratamiento

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

Uso en pacientes de edad avanzada:

Los pacientes de edad avanzada sufren una mayor incidencia de reacciones adversas a los AINEs, y concretamente hemorragias y perforación gastrointestinales, que pueden ser mortales (ver sección 4.2).

Otros:

Se debe evitar la administración concomitante de ibuprofeno con otros AINEs, incluyendo los inhibidores selectivos de la ciclo-oxigenasa-2 (Coxib). Las reacciones adversas pueden reducirse si se utiliza la menor dosis eficaz durante el menor tiempo posible para controlar los síntomas (ver sección 4.2 y riesgos gastrointestinal y cardiovasculares a continuación).

Los AINEs pueden enmascarar los síntomas de las infecciones.

Como ocurre con otros AINEs, también pueden producirse reacciones alérgicas, tales como reacciones anafilácticas/anafilactoides, sin exposición previa al fármaco. Debe emplearse también con precaución en pacientes que sufren o han sufrido asma bronquial, ya que los AINEs pueden inducir broncoespasmo en este tipo de pacientes (ver sección 4.3).

Se han comunicado algunos casos de meningitis aséptica con el uso de ibuprofeno. Aunque este efecto es más probable en pacientes con lupus eritematoso sistémico y otras enfermedades del colágeno, también ha sido notificado en algunos pacientes que no padecían una patología crónica, por lo que debe tenerse en cuenta en caso de administrarse el fármaco. (ver sección 4.8).

Al igual que sucede con otros AINEs, ibuprofeno puede inhibir de forma reversible la agregación y la función plaquetaria, y prolongar el tiempo de hemorragia. Se recomienda precaución cuando se administre ibuprofeno concomitantemente con anticoagulantes orales.

En pacientes con antecedentes isquémicos que estén en tratamiento antiagregante plaquetario con ácido acetilsalicílico de liberación rápida, se debe espaciar la toma de los 2 medicamentos, con el fin de evitar la atenuación del efecto antiagregante del ácido acetilsalicílico. Estos medicamentos se podrán administrar siguiendo cualquiera de las siguientes pautas:

- Tomar la dosis de ácido acetilsalicílico y esperar al menos media hora para la administración de la dosis de ibuprofeno oral.
- Tomar la dosis de ibuprofeno oral al menos 8 horas antes de la administración del ácido acetilsalicílico.

En los pacientes sometidos a tratamientos de larga duración con ibuprofeno se deben controlar como medida de precaución la función renal, la función hepática, la función hematológica y los recuentos hemáticos.

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

Pueden minimizarse las reacciones adversas utilizando la dosis mínima eficaz durante el tiempo más corto posible.

Durante el tratamiento a largo plazo con dosis elevadas de analgésicos, pueden producirse dolores de cabeza que no deben tratarse con dosis más elevadas del medicamento.

Excepcionalmente, la varicela puede ser el origen de infecciones cutáneas graves y complicaciones en tejido blando. Hasta la fecha, no puede descartarse el papel de los AINEs en el empeoramiento de estas infecciones. Por lo tanto, debe evitarse la administración de ibuprofeno en caso de varicela.

Ibuprofeno debe ser solamente utilizado tras la valoración estricta del beneficio/riesgo en pacientes con porfiria intermitente aguda.

Interferencias con pruebas analíticas:

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

Enmascaramiento de los síntomas de infecciones subyacentes

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

Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene 20 mg de aspartamo en cada sobre. El aspartamo contiene una fuente de fenilalanina que puede ser perjudicial en caso de padecer fenilcetomuria (FCN). No hay datos clínicos o preclínicos disponibles que permitan evaluar el uso de aspartamo en lactantes por debajo de 12 semanas de edad.

Este medicamento contiene glucosa. Los pacientes con problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Puede producir caries.

Este medicamento contiene sacarosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF), problemas de absorción a la glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento.

Puede producir caries.

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

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

Se han notificado interacciones con los siguientes medicamentos:

- Anticoagulantes: los AINEs pueden aumentar los efectos de los anticoagulantes tipo dicumarínico (ver sección 4.4).
- Antiagregantes plaquetarios: aumentan el riesgo de hemorragia gastrointestinal (ver sección 4.4).

Los AINEs no deben combinarse con ticlopidina debido al riesgo de un efecto aditivo en la inhibición de la función plaquetaria.

- Ácido acetilsalicílico: En general, no se recomienda la administración concomitante de ibuprofeno y ácido acetilsalicílico debido a la posibilidad de que aumenten los efectos adversos. Datos experimentales sugieren que ibuprofeno puede inhibir de forma competitiva el efecto de dosis bajas de ácido acetilsalicílico sobre la agregación plaquetaria cuando se administran de forma concomitante. Aunque hay ciertas dudas respecto a la extrapolación de estos datos a la situación clínica, la posibilidad de que el uso habitual a largo plazo de ibuprofeno pueda reducir el efecto cardioprotector de dosis bajas de ácido acetilsalicílico no puede excluirse. Se considera que es probable que no haya un efecto clínicamente relevante con el uso ocasional de ibuprofeno (ver sección 5.1).
- Baclofeno: el ibuprofeno puede producir potenciación de la toxicidad del baclofeno, por posible acumulación debido a la insuficiencia renal causada por el ibuprofeno.
- Corticoides: pueden también aumentar el riesgo de úlcera o sangrado gastrointestinales (ver sección 4.4).
- Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS): pueden también aumentar el riesgo de sangrado gastrointestinal (ver sección 4.4).
- Otros AINEs: debe evitarse el uso simultáneo con otros AINEs, ya que puede aumentar el riesgo de úlcera gastrointestinal y hemorragias.
- Metotrexato administrado a dosis de 15 mg/semana o superiores: si se administran AINEs y metotrexato dentro de un intervalo de 24 horas, puede producirse un aumento del nivel plasmático de metotrexato (al parecer, su aclaramiento renal puede verse reducido por efecto de los AINEs), con el consiguiente aumento del riesgo de toxicidad por metotrexato. Por ello, deberá evitarse el empleo de ibuprofeno en pacientes que reciban tratamiento con metotrexato a dosis elevadas.
- Metotrexato administrado a dosis bajas, inferiores a 15 mg/semana: el ibuprofeno aumenta los niveles de metotrexato. Cuando se emplee en combinación con metotrexato a dosis bajas, se vigilarán estrechamente los valores hemáticos del paciente, sobre todo durante las primeras semanas de administración simultánea. Será asimismo necesario aumentar la vigilancia en caso de deterioro de la función renal, por mínimo que sea, y en pacientes de edad avanzada, así como vigilar la función renal para prevenir una posible disminución del aclaramiento de metotrexato.
- Hidantoínas y sulfamidas: los efectos tóxicos de estas sustancias podrían verse aumentados. Durante el tratamiento simultáneo con ibuprofeno podrían verse aumentados los niveles plasmáticos de fenitoína.
- Litio: los AINEs pueden incrementar los niveles plasmáticos de litio, posiblemente por reducción de su aclaramiento renal. Deberá evitarse su administración conjunta, a menos que se monitoricen los niveles de litio. Debe considerarse la posibilidad de reducir la dosis de litio.
- Mifepristona: los AINEs no deben administrarse en los 8-12 días posteriores a la administración de la mifepristona ya que estos pueden reducir los efectos de la misma.
- Digoxina y glucósidos cardiotónicos: los AINEs pueden exacerbar la insuficiencia cardíaca, reducir la tasa de filtración glomerular y aumentar los niveles de los glucósidos cardiotónicos. Los AINEs pueden elevar los niveles plasmáticos de digoxina, aumentando así el riesgo de toxicidad por digoxina.
- Pentoxifilina: en pacientes que reciben tratamiento con ibuprofeno en combinación con pentoxifilina puede aumentar el riesgo de hemorragia, por lo que se recomienda monitorizar el tiempo de sangrado.
- Probenecid y sulfonpirazona: podrían provocar un aumento de las concentraciones plasmáticas de ibuprofeno; esta interacción puede deberse a un mecanismo inhibitorio en el lugar donde se produce la secreción tubular renal y la glucuronoconjugación y podría exigir ajustar la dosis de ibuprofeno.
- Antibióticos quinolonas: los datos en animales indican que los AINEs pueden aumentar el riesgo de convulsiones asociadas con antibióticos quinolonas. Los pacientes que toman AINEs y quinolonas pueden tener un mayor riesgo de desarrollar convulsiones.
- Resinas de intercambio iónico: la administración de ibuprofeno con resinas de intercambio iónico (colestiramina) produce disminución de la absorción de ibuprofeno con posible disminución de su efecto, por fijación del fármaco a los puntos aniónicos de la resina.
- Tiazidas, sustancias relacionadas con las tiazidas, diuréticos del asa y diuréticos ahorradores de potasio: los AINEs pueden contrarrestar el efecto diurético de estos fármacos. El empleo simultáneo

de un AINE y un diurético puede aumentar el riesgo de neurotoxicidad, provocada por los AINEs, como consecuencia de una reducción del flujo sanguíneo renal. Como ocurre con otros AINEs, el tratamiento concomitante con diuréticos ahorradores de potasio podría ir asociado a un aumento de los niveles de potasio, por lo que es necesario vigilar los niveles plasmáticos de este ión.

- Sulfonilureas: los AINEs podrían potenciar el efecto hipoglucemiante de las sulfonilureas, por desplazamiento de su unión a proteínas plasmáticas. Puede ser necesario ajustar la dosis de éstas.
- Tacrina: la administración de ibuprofeno conjuntamente con tacrina produce potenciación de la toxicidad de la tacrina, con episodios de delirio, por posible desplazamiento de su unión a proteínas plasmáticas.
- Ciclosporina, tacrolimus: su administración simultánea con AINEs puede aumentar el riesgo de nefrotoxicidad debido a la reducción de la síntesis renal de prostaglandinas. En caso de administrarse concomitantemente, deberá vigilarse estrechamente la función renal.
- Antihipertensivos (incluidos los inhibidores de la ECA o los betabloqueantes): los AINEs pueden reducir la eficacia de los antihipertensivos. El tratamiento simultáneo con AINEs e inhibidores de la ECA puede asociarse al riesgo de insuficiencia renal aguda.
- Trombolíticos: podrían aumentar el riesgo de hemorragia.
- Zidovudina: puede aumentar el riesgo de toxicidad hematológica cuando los AINEs se administran con zidovudina. Existe un mayor riesgo de hemartrosis y hematomas en hemofílicos VIH (+) que reciben tratamiento concomitante con zidovudina e ibuprofeno.
- Aminoglucósidos: los AINEs pueden disminuir la excreción de los aminoglucósidos.
- Extractos de hierbas: Ginkgo biloba puede potenciar el riesgo de hemorragia con los AINEs.
- Alimentos: la administración de ibuprofeno junto con alimentos retrasa la velocidad de absorción (ver sección 5.2).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

La inhibición de la síntesis de las prostaglandinas afecta de forma adversa al embarazo y/o al desarrollo embrio-fetal. Existen datos de estudios epidemiológicos que sugieren un aumento de riesgo de aborto y de malformación cardíaca y gastrosquisis después de utilizar inhibidores de la síntesis de prostaglandinas al principio del embarazo. El riesgo absoluto de malformaciones cardiovasculares se incrementó en menos del 1%, hasta aproximadamente 1,5%. Se supone que el riesgo aumenta en función de la dosis y la duración de la terapia.

A partir de la semana 20 de embarazo, el uso de ibuprofeno puede provocar oligohidramnios como resultado de una disfunción renal fetal. Esto puede ocurrir poco después del inicio del tratamiento y habitualmente es reversible mediante la interrupción de este. Además, se han notificado casos de constricción del ductus arterioso tras el tratamiento en el segundo trimestre, la mayoría de los cuales se resolvieron tras el cese del tratamiento. Por lo tanto, no se deberá administrar ibuprofeno durante el primer y segundo trimestre del embarazo a menos que sea absolutamente necesario. Si una mujer que intenta quedarse embarazada, o durante el primer y segundo trimestre del embarazo, usa ibuprofeno, la dosis debe mantenerse lo más baja posible y la duración del tratamiento debe ser lo más breve posible. Se debe considerar llevar a cabo un control prenatal de oligohidramnios y constricción del ductus arterioso después de la exposición a durante varios días desde la semana gestacional 20 en adelante. El tratamiento con ibuprofeno deberá interrumpirse en caso de encontrarse oligohidramnios o constricción del ductus arterioso.

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

al feto, a:

- toxicidad cardio-pulmonar (cierre prematuro/constricción del ductus arterioso e hipertensión

- pulmonar);
- disfunción renal (véase más arriba);

a la madre y al recién nacido, al final del embarazo, a:

- posible prolongación del tiempo de sangrado y efecto antiagregante, que puede producirse incluso a dosis muy bajas;
- inhibición de contracciones uterinas, que daría lugar a un retraso o prolongación del parto (con una tendencia mayor al sangrado en la madre y en el niño).

Por lo tanto, este medicamento está contraindicado durante el tercer trimestre de embarazo.

Lactancia

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

Fertilidad

El uso de ibuprofeno puede alterar la fertilidad femenina y no se recomienda en mujeres que están intentando concebir. Si ibuprofeno es utilizado por mujeres que desean quedarse embarazadas o durante el primer o segundo trimestre del embarazo, se deberán emplear las dosis más bajas y durante el menor tiempo posible. En mujeres con dificultades para concebir o que están siendo sometidas a una investigación de fertilidad, se debería considerar la suspensión de este medicamento.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

Los pacientes que experimenten mareo, vértigo, alteraciones visuales u otros trastornos del sistema nervioso central mientras estén tomando ibuprofeno, deberán abstenerse de conducir o manejar maquinaria.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas que se observan con mayor frecuencia son de naturaleza gastrointestinal. Pueden producirse úlceras pépticas, perforación o hemorragia gastrointestinal, en algunos casos mortales, especialmente en los pacientes de edad avanzada (ver sección 4.4). También se han notificado náuseas, vómitos, diarrea, flatulencia, constipación, dispepsia, dolor abdominal, melena, hematemesis, estomatitis ulcerosa, exacerbación de colitis y enfermedad de Crohn (ver sección 4.4.). Se ha observado menos frecuentemente la aparición de gastritis.

Las reacciones adversas posiblemente relacionadas con ibuprofeno se presentan por clase de órgano o sistema y frecuencia según la siguiente clasificación: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), muy rara ($< 1/10.000$), desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos gastrointestinales:

Poco frecuentes: estomatitis ulcerosa.

Raros: esofagitis, estenosis esofágica, exacerbación de enfermedad diverticular, colitis hemorrágica inespecífica.

Si se produjera hemorragia gastrointestinal podría ser causa de anemia y de hematemesis.

Muy raros: pancreatitis.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Frecuentes: erupción cutánea.

Poco frecuentes: urticaria, prurito, púrpura (incluida la púrpura alérgica).

Muy raros: reacciones ampollosas incluyendo el síndrome de Stevens Johnson y la necrolisis epidérmica tóxica, eritema multiforme, alopecia, reacciones de fotosensibilidad y vasculitis alérgica.

Excepcionalmente, pueden tener lugar infecciones cutáneas graves y complicaciones en tejido blando durante la varicela.

Frecuencia no conocida: Reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome DRESS) y pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) y reacciones de fotosensibilidad..

Trastornos del sistema inmunológico:

Poco frecuentes: angioedema, rinitis, broncoespasmo.

Raros: reacción anafiláctica. En caso de reacción de hipersensibilidad generalizada grave puede aparecer hinchazón de cara, lengua y laringe, broncoespasmo, asma, taquicardia, hipotensión y shock.

Muy raros: lupus eritematoso sistémico.

Trastornos del sistema nervioso:

Frecuentes: somnolencia, cefalea, mareo.

Raros: parestesia.

Muy raros: meningitis aséptica. En la mayor parte de los casos en los que se ha comunicado meningitis aséptica con ibuprofeno, el paciente sufría alguna forma de enfermedad autoinmune (como lupus eritematoso sistémico u otras enfermedades del colágeno) lo que suponía un factor de riesgo. Los síntomas de meningitis aséptica observados fueron rigidez en cuello, dolor de cabeza, náuseas, vómitos, fiebre o desorientación.

Trastornos psiquiátricos:

Poco frecuentes: insomnio, ansiedad, intranquilidad.

Raros: reacción psicótica, nerviosismo, irritabilidad, depresión, confusión o desorientación.

Trastornos del oído y del laberinto:

Frecuentes: vértigo.

Poco frecuentes: tinnitus.

Raros: trastornos auditivos.

Trastornos oculares:

Poco frecuentes: alteraciones visuales.

Raros: ambliopía tóxica reversible.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Puede prolongarse el tiempo de sangrado. Los casos raros observados de trastornos hematológicos corresponden a trombocitopenia, leucopenia, granulocitopenia, pancitopenia, agranulocitosis, anemia aplásica o anemia hemolítica. Los primeros síntomas son: fiebre, dolor de garganta, úlceras superficiales en boca, síntomas pseudogripales, cansancio extremo, hemorragia nasal y cutánea.

Trastornos cardiacos y vasculares:

Se han notificado edema, hipertensión arterial e insuficiencia cardiaca en asociación con el tratamiento con AINEs.

Estudios clínicos sugieren que el uso de ibuprofeno, especialmente en dosis altas (2400 mg/día) se puede asociar con un pequeño aumento del riesgo de acontecimientos trombóticos arteriales (por ejemplo, infarto de miocardio o ictus) (ver sección 4.4).

Parece existir una mayor predisposición por parte de los pacientes con hipertensión o trastornos renales a sufrir retención hídrica.

Trastornos renales y urinarios:

En base a la experiencia con los AINEs en general, no pueden excluirse casos de nefritis intersticial, síndrome nefrótico e insuficiencia renal.

Trastornos hepatobiliares:

Raros: lesión hepática, anomalías de la función hepática, hepatitis e ictericia.
Frecuencia desconocida: insuficiencia hepática.

Trastornos generales:

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$): cansancio.

En muy raros casos podrían verse agravadas las inflamaciones asociadas a infecciones.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$): rigidez de cuello.

En caso de observar la aparición de reacciones adversas, se deben notificar a los Sistemas de Farmacovigilancia y, si fuera necesario, suspender el tratamiento.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

La mayoría de los casos de sobredosis han sido asintomáticos. Existe un riesgo de sintomatología con dosis mayores de 80 - 100 mg/kg de ibuprofeno.

La aparición de los síntomas por sobredosis se produce habitualmente en un plazo de 4 horas. Los síntomas leves son los más comunes, e incluyen dolor abdominal, náuseas, vómitos, letargia, somnolencia, cefalea, nistagmus, tinnitus y ataxia. Raramente han aparecido síntomas moderados o intensos, como hemorragia gastrointestinal, hipotensión, hipotermia, acidosis metabólica, convulsiones, alteración de la función renal, coma, disnea/ síndrome disnéico agudo del adulto y episodios transitorios de apnea (en niños después de ingerir grandes cantidades).

Medidas terapéuticas en sobredosis

El tratamiento es sintomático y no se dispone de antídoto específico. Para cantidades que no es probable que produzcan síntomas (menos de 50 mg/kg de ibuprofeno) se puede administrar agua para reducir al máximo las molestias gastrointestinales. En caso de ingestión de cantidades importantes, deberá administrarse carbón activado. El vaciado del estómago mediante emesis sólo deberá plantearse durante los 60 minutos siguientes a la ingestión. Así, no debe plantearse el lavado gástrico, salvo que el paciente haya ingerido una cantidad de fármaco que pueda poner en compromiso su vida y que no hayan transcurrido más de 60 minutos tras la ingestión del medicamento. El beneficio de medidas como la diuresis forzada, la hemodiálisis o la hemoperfusión resulta dudoso, ya que el ibuprofeno se une intensamente a las proteínas plasmáticas.

En caso de intoxicación grave, puede producirse acidosis metabólica.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Productos antiinflamatorios y antirreumáticos no esteroideos. Derivados del ácido propiónico: ibuprofeno. Código ATC: M01AE01.

Antiinflamatorio no esteroídico (AINE), con propiedades analgésicas y antitérmicas, que actúa impidiendo la síntesis de prostaglandinas, mediante la inhibición competitiva y reversible de las diversas isoformas de ciclooxigenasa (COX), tanto a nivel periférico como en el sistema nervioso central.

El efecto analgésico de los AINE está relacionado con la inhibición de la producción de prostaglandinas (PG). Estas parecen tener, a nivel periférico, un significativo efecto sensibilizador de las terminaciones nociceptivas, potenciando el efecto algógeno de la bradicinina. A nivel central, el ibuprofeno es capaz de inhibir la síntesis de COX-3, considerada la fracción catalítica de la COX-1, siendo la isoforma más común de PG en el sistema nervioso central.

La acción antiinflamatoria está relacionada también con la inhibición de la síntesis de prostaglandinas, ya que la respuesta inflamatoria siempre va acompañada por la liberación de diversos prostanoides, con potentes propiedades vasodilatadoras, lo que provoca que las arteriolas precapilares aumenten su calibre. Además, potencian el efecto de la bradicinina y de la histamina sobre la permeabilidad vascular. La acción antitérmica está relacionada con la inhibición de la síntesis de PGE₁ en el hipotálamo.

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

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Ibuprofeno es un fármaco que tiene una farmacocinética de tipo lineal hasta dosis de al menos 800 mg.

Absorción

Su biodisponibilidad es del 80%. Se absorbe por vía oral de forma completa, con un T_{max} de 1 a 3 horas (30 minutos para el complejo con arginina o con lisina). Los alimentos retrasan la absorción oral. Cuando es administrado durante la comida el pico de concentraciones plasmáticas se reduce en un 30-50% y el tiempo invertido para alcanzar el pico de concentraciones plasmáticas se retrasa en 30-60 minutos, aunque no afecta a la magnitud de la absorción.

Distribución

El volumen aparente de distribución de ibuprofeno tras administración oral es de 0,1 a 0,2 L/kg. El grado de unión a proteínas plasmáticas es del 90-99%. Su semivida plasmática es de unas 2 horas. Difunde bien y pasa a líquido sinovial, atraviesa la barrera placentaria y alcanza concentraciones muy bajas en la leche materna.

Metabolismo o Biotransformación

Ibuprofeno es ampliamente metabolizado en el hígado por hidroxilación y carboxilación del grupo isobutilo a través del CYP2C9 y CYP2C8. Sus metabolitos carecen de actividad farmacológica. El ibuprofeno y sus metabolitos son en parte conjugados con ácido glucurónico.

Eliminación

La eliminación de ibuprofeno tiene lugar principalmente a nivel renal siendo eliminado mayoritariamente por la orina, un 90% en forma de metabolitos inactivos conjugados con ácido glucurónico y un 10% de forma inalterada. La excreción del fármaco es prácticamente completa a las 24 horas desde la última dosis administrada.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Ibuprofeno no resultó teratogénico en diferentes especies animales. Asimismo, tanto los estudios de mutagénesis como los de carcinogénesis dieron resultados negativos.

En algunos estudios de reproducción en animales, se ha observado un aumento de las distocias y retrasos en el parto, relacionados con la propia acción inhibidora de la síntesis de prostaglandinas de los AINEs.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Arginina

Aspartamo (E-951)

Sacarosa

Hidrogenocarbonato de sodio

Sacarina de sodio

Laurilsulfato de sodio

Aroma de naranja (contiene glucosa en maltodextrina procedente de maíz y otros excipientes)

Agua purificada

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

2 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Envase con 12 ó 20 sobres de papel/aluminio sellados.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

LABORATORIOS NORMON, S.A.

Ronda de Valdecarrizo, 6 – 28760 Tres Cantos – Madrid (ESPAÑA)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

74559

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

Fecha de la primera autorización: 10 agosto 2011

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Noviembre 2022

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Difenadol 400 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 400 mg de ibuprofeno.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimidos recubiertos con película de color blanco o casi blanco, oblongos y biconvexos, grabados con “I400” en una cara y lisos en la otra, con unas dimensiones de 14.4 mm x 7.2 mm ± 10%.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Adultos y adolescentes con peso superior a 40 kg (a partir de 12 años de edad).

Tratamiento sintomático a corto plazo de:

- dolor leve a moderado
- fiebre

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Se debe utilizar la dosis eficaz más baja durante el menor tiempo necesario para aliviar los síntomas (ver sección 4.4).

Adultos y adolescentes ≥ 40 Kg de peso (a partir de 12 años)

Se pueden tomar 400 mg (1 comprimido) cada 6-8 horas. El intervalo de dosificación debe elegirse de acuerdo a los síntomas observados y la dosis máxima diaria recomendada y no debe ser inferior a 6 horas. La dosis máxima diaria es de 1.200 mg (3 comprimidos) de ibuprofeno en un periodo de 24 horas. Ibuprofeno es solo para uso a corto plazo.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

Los pacientes de edad avanzada por lo general son más propensos a los efectos secundarios y sufrir graves consecuencias. Si se considera necesario un AINE, se recomienda emplear la dosis eficaz más baja y durante el menor tiempo posible.

El paciente debe ser monitorizado regularmente por sangrado gastrointestinal durante la terapia con AINEs. Si la función renal o hepática está alterada, la dosis debe evaluarse individualmente.

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

Se aconseja adoptar precauciones con el uso de AINEs en pacientes con insuficiencia hepática. Los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada deben iniciar el tratamiento con dosis reducidas y ser cuidadosamente vigilados. No se debe utilizar ibuprofeno en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.3).

Población pediátrica

No se recomienda el uso de este medicamento en adolescentes con menos de 40 kg de peso o niños menores de 12 años de edad.

Forma de administración

Vía oral.

Tome ibuprofeno con un vaso de agua.

Los comprimidos de ibuprofeno deben tragarse enteros, sin masticar, triturar ni chupar para evitar irritaciones estomacales o de garganta.

Se recomienda que los pacientes con estómago sensible tomen ibuprofeno con alimentos.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Pacientes con antecedentes de reacciones de hipersensibilidad (por ejemplo, broncoespasmo, asma, rinitis, urticaria o angioedema) asociados con el uso de ácido acetilsalicílico u otros medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).
- Pacientes con insuficiencia cardíaca grave (clase IV de la NYHA).
- Pacientes con insuficiencia hepática grave o insuficiencia renal grave.
- Enfermedades que supongan una tendencia incrementada al sangrado.
- Úlcera péptica/hemorragia gastrointestinal activa o recidivante (dos o más episodios diferentes de ulceración o hemorragia comprobados).
- Antecedentes de hemorragia gastrointestinal o perforación relacionados con tratamientos anteriores con AINEs.
- Pacientes con hemorragia cerebrovascular u otra hemorragia activa.
- Pacientes con deshidratación grave (por ejemplo, vómitos, diarrea o ingesta insuficiente de líquidos).
- Tercer trimestre de la gestación (ver sección 4.6).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Las reacciones adversas se pueden minimizar utilizando la dosis eficaz más baja durante el menor tiempo posible para controlar los síntomas (ver sección 4.2 y riesgos gastrointestinal y cardiovasculares a continuación).

Se requiere precaución en pacientes con ciertas afecciones, que pueden empeorar:

- Lupus eritematoso sistémico (LES) o enfermedad mixta del tejido conectivo - mayor riesgo de meningitis aséptica (ver sección 4.8).

- Trastornos congénitos del metabolismo de la porfirina (por ejemplo, porfiria aguda intermitente).
- Insuficiencia renal leve a moderada.
- Insuficiencia hepática leve a moderada.
- Directamente después de una cirugía mayor.
- En pacientes que reaccionan alérgicamente a otras sustancias, también existe un mayor riesgo de que se produzcan reacciones de hipersensibilidad al usar ibuprofeno.
- En pacientes que padecen rinitis alérgica (fiebre del heno), pólipos nasales o trastornos respiratorios obstructivos crónicos, ya que existe un mayor riesgo de que se produzcan reacciones alérgicas. Estos pueden presentarse como ataques de asma (el llamado asma analgésico), edema de Quincke o urticaria.
- Deshidratación.

Riesgos gastrointestinales

Se debe evitar la administración concomitante de ibuprofeno y otros AINEs, incluyendo los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (Cox-2), debido al incremento del riesgo de reacciones adversas (ver sección 4.5).

Pacientes de edad avanzada

Los pacientes de edad avanzada sufren una mayor incidencia de reacciones adversas a los AINE, y concretamente hemorragias y perforación gastrointestinales, que pueden ser mortales. Se recomienda controlar a los pacientes de edad avanzada con especial cuidado.

Sangrado gastrointestinal, úlceras y perforación

Se han notificado hemorragias gastrointestinales, úlceras y perforaciones (que pueden ser mortales) durante el tratamiento con AINEs en cualquier momento del mismo, con o sin síntomas previos de alerta y con o sin antecedentes previos de acontecimientos gastrointestinales graves previos.

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

Se debe advertir a los pacientes con antecedentes de toxicidad gastrointestinal, y en especial a los pacientes de edad avanzada, que comuniquen inmediatamente al médico cualquier síntoma abdominal infrecuente (especialmente los del sangrado gastrointestinal) durante el tratamiento y en particular en los estadios iniciales. Se debe recomendar una precaución especial a aquellos pacientes que reciben tratamientos concomitantes que podrían elevar el riesgo de úlcera o sangrado gastrointestinal como los anticoagulantes orales como warfarina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o los medicamentos antiagregantes plaquetarios del tipo ácido acetilsalicílico (ver sección 4.5).

Si se produjera una hemorragia gastrointestinal o una úlcera en pacientes en tratamiento con ibuprofeno, el tratamiento debe suspenderse inmediatamente.

Los AINE deben administrarse con precaución en pacientes con antecedentes de colitis ulcerosa, o de enfermedad de Crohn, pues podrían exacerbar dicha patología (ver sección 4.8).

Riesgos cardiovasculares y cerebrovasculares

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

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

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

También se debe aplicar una cuidadosa valoración antes de iniciar el tratamiento a largo plazo de pacientes con factores de riesgo de acontecimientos cardiovasculares (p.ej. hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, tabaquismo), en especial si se necesitan dosis elevadas de ibuprofeno (2.400 mg/día).

Reacciones cutáneas graves

Muy raramente se han descrito reacciones cutáneas graves, algunas mortales, incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, y necrólisis epidérmica tóxica en asociación con la utilización de AINEs (ver sección 4.8). Es posible que los pacientes tengan mayor riesgo de sufrir estas reacciones al inicio del tratamiento, apareciendo dicha reacción en la mayoría de los casos durante el primer mes de tratamiento. Se ha notificado pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) asociada a productos que contienen ibuprofeno. La administración de ibuprofeno se debe suspender ante los primeros signos o síntomas de reacciones cutáneas graves, como erupción cutánea, lesiones mucosas u otros signos de hipersensibilidad.

Excepcionalmente, la varicela puede ser el origen de complicaciones graves de las infecciones cutáneas y del tejido blando. Hasta la fecha, no puede descartarse el papel de los AINEs en el empeoramiento de estas infecciones. Por lo tanto, se aconseja evitar la administración de ibuprofeno en caso de varicela.

Enmascaramiento de los síntomas de infecciones subyacentes

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

Otra información

Muy raramente se han observado reacciones graves de hipersensibilidad aguda (p.ej. shock anafiláctico). Se debe suspender el tratamiento ante los primeros signos de reacción de hipersensibilidad tras la toma/administración de ibuprofeno. Se deben iniciar, las medidas médicas necesarias en función de los síntomas, por personal médico especializado.

Ibuprofeno puede inhibir temporalmente la función agregante plaquetaria (agregación de trombocitos). Por lo tanto, se debe monitorizar con precaución a pacientes con trastornos plaquetarios.

En caso de tratamientos de larga duración con ibuprofeno se deben controlar regularmente los parámetros hepáticos y renales y el recuento hemático.

El uso prolongado de cualquier tipo de analgésico para las cefaleas pueden agravarlas. Si se observa o se sospecha esta situación, se debe consultar con un médico e interrumpir el tratamiento. Se puede sospechar el diagnóstico de cefalea por abuso de medicación (CAM) en pacientes que tienen dolor de cabeza de manera frecuente o diaria a pesar de (o debido a) el uso regular de medicamentos para el dolor de cabeza.

En terminos generales, la ingesta habitual de analgésicos especialmente en combinación con diversos principios activos para el alivio del dolor, puede dar lugar a lesión renal permanente con el riesgo de insuficiencia renal (nefropatía analgésica). Este riesgo se puede incrementar en condiciones de esfuerzo físico asociado con pérdidas de sales y deshidratación. Por lo tanto se debe evitar.

Cuando se utilizan AINE, las reacciones adversas, en particular las que afectan al tracto gastrointestinal o al sistema nervioso central, pueden verse incrementadas por el consumo concomitante de alcohol.

El riesgo de insuficiencia renal aumenta en pacientes deshidratados, pacientes de edad avanzada y aquellos que toman diuréticos e inhibidores de la ECA.

Los pacientes que padecen trastornos oculares durante el tratamiento con ibuprofeno deben interrumpir la terapia y someterse a exámenes oculares.

Población pediátrica

Existe un riesgo de insuficiencia renal en adolescentes con deshidratación.

Este medicamento contiene sodio

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Ibuprofeno debe emplearse con precaución cuando se utilizan junto con los siguientes principios activos:

Otros AINE, incluidos los salicilatos

El uso concomitante de varios AINE puede aumentar el riesgo de úlceras gastrointestinales y sangrado debido a un efecto sinérgico. Por lo tanto, debe evitarse el uso concomitante de ibuprofeno con otros AINE (ver sección 4.4).

Inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2

Se debe evitar la administración concomitante de ibuprofeno con otros AINE, incluidos los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 debido al posible efecto aditivo (ver sección 4.4).

Ácido acetilsalicílico

En general, no se recomienda la administración concomitante de ibuprofeno y ácido acetilsalicílico debido a la posibilidad de que aumenten los efectos adversos.

Datos experimentales sugieren que ibuprofeno puede inhibir de forma competitiva el efecto de dosis bajas de ácido acetilsalicílico sobre la agregación plaquetaria cuando se administran de forma concomitante. Aunque hay ciertas dudas respecto a la extrapolación de estos datos a la situación clínica, la posibilidad de que el uso habitual a largo plazo de ibuprofeno pueda reducir el efecto cardioprotector de dosis bajas de ácido acetilsalicílico no puede excluirse. Se considera que es probable que no haya un efecto clínicamente

relevante con el uso ocasional de ibuprofeno (ver sección 5.1).

Digoxina, fenitoína, litio

El uso concomitante de ibuprofeno con preparaciones de digoxina, fenitoína o litio puede aumentar los niveles séricos de estos medicamentos. No se requiere de forma general la monitorización de los niveles séricos de litio, digoxina o fenitoína cuando se usa de forma correcta (3-4 días máximo).

Diuréticos, inhibidores de la ECA, bloqueadores de los receptores beta y antagonistas de la angiotensina II

Los AINEs pueden reducir la eficacia de los diuréticos y los antihipertensivos. Los diuréticos pueden también incrementar el riesgo de nefrotoxicidad de los AINEs. En pacientes con deterioro de la función renal (p.ej. pacientes deshidratados o pacientes de edad avanzada con la función renal disminuida), la ingesta concomitante de un inhibidor de la ECA, betabloqueantes o antagonistas de la angiotensina II con un inhibidor de la ciclooxigenasa puede llevar a agravar el deterioro de la función renal, incluyendo un posible fallo renal agudo, que es normalmente reversible. Por lo tanto la administración se debe hacer con precaución, especialmente en pacientes de edad avanzada. Los pacientes deben estar bien hidratados y se debe considerar monitorizar su función renal tras iniciar el tratamiento concomitante.

El tratamiento concomitante con diuréticos ahorradores de potasio podría ir asociado a un aumento de los niveles de potasio.

Corticosteroides

Pueden también aumentar el riesgo de úlcera o sangrado gastrointestinales (ver sección 4.4).

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)

Pueden también aumentar el riesgo de sangrado gastrointestinales (ver sección 4.4).

Metotrexato

Los AINEs pueden inhibir la secreción tubular de metotrexato y reducir su aclaramiento. La administración de ibuprofeno dentro de un intervalo de 24 horas antes o después de la administración de metotrexato, puede producir un aumento del nivel plasmático de metotrexato, con el consiguiente aumento del riesgo de toxicidad por metotrexato.

Ciclosporina

El riesgo de nefrotoxicidad por ciclosporina puede incrementarse con la administración conjunta de ciertos antiinflamatorios no esteroideos. Este efecto no puede ser descartado en el caso de combinar ciclosporina con ibuprofeno.

Anticoagulantes

Los AINEs pueden aumentar los efectos de los anticoagulantes tipo dicumarínico como la warfarina (ver sección 4.4).

Sulfonilureas

Los AINEs podrían potenciar el efecto de las sulfonilureas. Se notificaron casos raros de hipoglucemia en pacientes con administración concomitante de sulfonilurea e ibuprofeno. Se recomienda controlar los niveles de glucosa en sangre como precaución durante el uso concomitante de ibuprofeno y sulfonilureas.

Aminoglucósidos

Los AINEs pueden disminuir la excreción de los aminoglucósidos.

Tacrolimus

El riesgo de nefrotoxicidad aumenta cuando ambos medicamentos se administran conjuntamente.

Zidovudina

Puede aumentar el riesgo de toxicidad hematológica cuando los AINEs se administran con zidovudina. Existe un mayor riesgo de hemartrosis y hematomas en hemofílicos VIH (+) que reciben tratamiento concomitante con zidovudina e ibuprofeno.

Probenecid y sulfinpirazona

Medicamentos que contienen probenecid o sulfinpirazona pueden retrasar la excreción de ibuprofeno.

Antibióticos quinolonas

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

Colestiramina

La administración concomitante de ibuprofeno y colestiramina puede reducir la absorción de ibuprofeno en el tracto gastrointestinal, aunque la relevancia clínica es desconocida.

Inhibidores de CYP2C9

La administración de ibuprofeno con inhibidores del CYP2C9 puede incrementar la exposición a ibuprofeno (sustrato del CYP2C9). En un estudio realizado con voriconazol y fluconazol (inhibidores del CYP2C9), se observó un incremento de la exposición a S(+)-ibuprofeno del 80 - 100%. Se debe considerar una reducción de la dosis de ibuprofeno cuando se administre un potente inhibidor del CYP2C9 de forma concomitante, especialmente cuando se administren dosis altas de ibuprofeno tanto con voriconazol como con fluconazol.

Ginkgo biloba

Ginkgo biloba puede potenciar el riesgo de hemorragia con los AINEs.

Mifepristona

Si los AINEs se usan dentro de los 8-12 días posteriores a la administración de mifepristona, se puede producir una disminución de la eficacia de este medicamento.

Ritonavir

El uso concomitante con ritonavir puede aumentar las concentraciones plasmáticas de AINE.

Alcohol, bisfosfonatos y oxipentifilina (pentoxifilina)

Debe evitarse el uso simultáneo con otros AINEs, ya que puede potenciar los efectos secundarios gastrointestinales y el riesgo de úlcera gastrointestinal y hemorragias.

Baclofeno

Toxicidad elevada por baclofeno.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

La inhibición de la síntesis de las prostaglandinas puede afectar de forma adversa al embarazo y/o al

desarrollo embrio-fetal. Existen datos de estudios epidemiológicos que sugieren un aumento de riesgo de aborto y de malformación cardíaca y gastrosquisis después de utilizar inhibidores de la síntesis de prostaglandinas al principio del embarazo. El riesgo absoluto de malformación cardiovascular se incrementó desde menos del 1%, hasta aproximadamente el 1,5%. Se cree que el riesgo aumenta con la dosis y la duración del tratamiento.

En animales, se ha observado que la administración de un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas produce un incremento de las pérdidas pre y post-implantación, así como de la mortalidad embrio/fetal. Adicionalmente se han notificado una mayor incidencia de malformaciones varias, incluyendo malformaciones cardiovasculares en animales que tomaban un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas durante el periodo organogénico.

Durante el primer y segundo trimestres de la gestación, ibuprofeno no debe administrarse a no ser que se considere estrictamente necesario. Si utiliza ibuprofeno una mujer que intenta quedarse embarazada, o durante el primer y segundo trimestres de la gestación, la dosis y la duración del tratamiento deben reducirse lo máximo posible.

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

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

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

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

Consecuentemente, ibuprofeno está contraindicado durante el tercer trimestre de embarazo (ver sección 4.3).

Lactancia

El ibuprofeno y sus metabolitos pueden pasar en concentraciones bajas a la leche materna. No se conocen hasta la fecha efectos dañinos en el lactante. Por lo tanto, para tratamientos cortos del dolor y la fiebre con la dosis recomendada, generalmente no será necesario interrumpir la lactancia. Sin embargo, si se prescribe el uso/ingesta prolongada de dosis más altas, se debe considerar la interrupción de la lactancia.

Fertilidad

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

Existen evidencias de que los medicamentos que inhiben la síntesis de ciclooxigenasa/prostaglandina pueden causar un deterioro de la fertilidad femenina por un efecto sobre la ovulación. Esto es reversible al retirar el tratamiento.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Ibuprofeno generalmente tiene una influencia nula o insignificante en la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Sin embargo, dado que a dosis más altas pueden producirse efectos adversos en el sistema nervioso central, como cansancio y mareos, los pacientes que están en tratamiento con ibuprofeno pueden ver afectado su tiempo de reacción, lo que debe ser tenido en cuenta a la hora de realizar actividades que requieren una mayor vigilancia, como por ejemplo conducir o utilizar maquinaria.

Esto se aplica en mayor medida a la combinación con alcohol.

4.8 Reacciones adversas

La lista de reacciones adversas que se incluye a continuación incluye todas las notificadas durante el tratamiento con ibuprofeno, incluidas las de pacientes reumáticos que reciben dosis altas de terapia a largo plazo. Las frecuencias están relacionadas con el uso a corto plazo de dosis diarias de hasta un máximo de 1.200 mg de ibuprofeno para formas orales y un máximo de 1.800 mg para supositorios.

Debe recordarse que las siguientes reacciones adversas al medicamento dependen principalmente de la dosis y varían entre las personas.

Las reacciones adversas que se observan con mayor frecuencia son de naturaleza gastrointestinal. Puede provocar úlceras pépticas, perforación o sangrado gastrointestinal, algunas veces mortal, especialmente en personas de edad avanzada (ver sección 4.4). Náuseas, vómitos, diarrea, flatulencia, estreñimiento, dispepsia, dolor abdominal, melena, hematemesis, estomatitis ulcerosa, exacerbación de colitis y enfermedad de Crohn (ver sección 4.4.) han sido notificadas. Se han observado con menor frecuencia gastritis. En particular, el riesgo de sangrado gastrointestinal depende del rango de dosis y duración del tratamiento.

Se ha notificado edema, hipertensión e insuficiencia cardíaca en asociación con el tratamiento con AINE.

Estudios clínicos sugieren que el uso de ibuprofeno, especialmente en dosis altas (2.400 mg/día) se puede asociar con un pequeño aumento del riesgo de acontecimientos trombóticos arteriales (por ejemplo, infarto de miocardio o ictus) (ver sección 4.4).

Las reacciones adversas posiblemente relacionadas con ibuprofeno se presentan por clase de órgano o sistema y frecuencia según la siguiente clasificación: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clase de órgano o sistema	Frecuencia	Efectos adversos
Infecciones e infestaciones	Muy raras	<p>Se ha descrito exacerbación de inflamaciones relacionadas con infecciones (p.ej. desarrollo de fascitis necrotizante), coincidiendo con el uso sistémico de AINEs. Esto está posiblemente relacionado con el mecanismo de acción de los AINEs.</p> <p>Se debe aconsejar al paciente que consulte a un médico de inmediato, si aparecen o deterioran los signos de infección durante el uso de ibuprofeno. Debe verificarse si existe una indicación de tratamiento antiinfeccioso / antibiótico.</p> <p>Se han observado síntomas de meningitis aséptica con rigidez del cuello, dolor de cabeza, náuseas, vómitos, fiebre o pérdida temporal del conocimiento durante el tratamiento con ibuprofeno. Los pacientes con enfermedades autoinmunes (LES, enfermedad mixta del tejido conectivo) parecen estar predispuestos.</p>
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy raras	<p>Trastornos hematopoyéticos (anemia, leucopenia, trombocitopenia, pancitopenia, agranulocitosis).</p> <p>Eosinofilia coagulopatía (cambios en la coagulación) .</p> <p>Anemia aplásica.</p> <p>Anemia hemolítica .</p> <p>Neutropenia.</p> <p>Los primeros signos pueden ser: fiebre, dolor de garganta, lesiones orales superficiales, síntomas similares a la gripe, agotamiento severo, epistaxis y sangrado de la piel.</p> <p>Se debe indicar al paciente que suspenda la ingesta de ibuprofeno inmediatamente en tales casos, para evitar toda automedicación con medicamentos analgésicos o antipiréticos y consultar a un médico.</p>
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	<p>Reacciones de hipersensibilidad con urticaria, y prurito, así como crisis asmáticas (con posibilidad de hipotensión)</p> <p>En este caso, se debe indicar al paciente que informe a un médico inmediatamente y deje de tomar ibuprofeno.</p>
	Muy raras	<p>Reacciones graves de hipersensibilidad generalizada con signos como edema facial, inflamación de la lengua, inflamación de la laringe interna con estrechamiento de las vías aéreas, distress respiratorio, taquicardia, caída de la presión sanguínea hasta el límite de shock con peligro para la vida.</p> <p>Si se produce alguno de estos síntomas, los cuales pueden producirse incluso en la primera utilización, se requiere intervención inmediata de un médico.</p>
Trastornos del metabolismo y de	Muy raras	<p>Hipoglucemia.</p> <p>Hiponatremia.</p>

la nutrición		
Trastornos psiquiátricos	Muy raras	Reacciones psicóticas. Alucinaciones. Confusión. Depresión. Ansiedad.
Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuentes	Trastornos del sistema nervioso central como cefalea, mareos, insomnio, agitación, irritabilidad o fatiga.
	Frecuencia no conocida	Parestesia. Neuritis óptica.
Trastornos oculares	Poco frecuentes	Alteraciones visuales. En este caso, se debe indicar al paciente que informe a un médico de inmediato y que deje de tomar ibuprofeno.
Trastornos del oído y del laberinto	Raras	Tinnitus. Pérdida de audición.
Trastornos cardíacos	Muy raras	Palpitaciones, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio.
Trastornos vasculares	Muy raras	Hipertensión arterial. Vasculitis.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy raras	Asma. Disnea. Broncoespasmo.
	Frecuencia no conocida	Rinitis.
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Malestar gastrointestinal como pirosis, dolor abdominal, náuseas, vómitos, flatulencia, problemas digestivos, diarrea, estreñimiento y pequeños sangrados gastrointestinales que raramente causan anemia.
	Poco frecuentes	Úlceras gastrointestinales, con potencial sangrado y perforación. Estomatitis ulcerosa, agravamiento de la colitis y de la enfermedad de Crohn, (ver sección 4.4), gastritis
	Muy raras	Esofagitis, pancreatitis, estenosis intestinal tipo diafragma. El paciente debe ser instruido en suspender el tratamiento y acudir a un médico de inmediato, si se produce dolor intenso en la parte alta del abdomen o melenas o hematemesis.
Trastornos hepatobiliares	Muy raras	Disfunción hepática, daño hepático, particularmente en tratamiento a largo plazo, insuficiencia hepática, hepatitis aguda, ictericia.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy raras	Exantema bulloso como el síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell), eritema multiforme, infecciones cutáneas graves y complicaciones del tejido blando en caso de infección con varicela alopecia, púrpura, reacciones de fotosensibilidad.
	Frecuencia no conocida	Reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome DRESS), pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA), reacciones de fotosensibilidad.
Trastornos renales y urinarios	Raras	Daño del tejido renal (necrosis papilar) y altas concentraciones de ácido úrico y urea en sangre.

	Muy raras	Formación de edema, especialmente en pacientes con hipertensión arterial o función renal disminuida; síndrome nefrótico; nefritis intersticial, que puede ir acompañada de fallo renal agudo.
	Frecuencia no conocida	Disminución de la función renal.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9 Sobredosis

Síntomas de sobredosis

Toxicidad

Generalmente no se han observado signos y síntomas de toxicidad a dosis inferiores a 100 mg/kg en niños o adultos. No obstante, en algunos casos se pueden necesitar cuidados suplementarios. Se ha observado que los niños manifiestan signos y síntomas de toxicidad después de la ingestión de cantidades iguales o superiores a 400 mg/kg.

Síntomas

La mayoría de los pacientes que han ingerido cantidades clínicamente importantes de AINE no desarrollarán más que náuseas, vómitos, dolor epigástrico o, raramente, diarrea. También puede ocurrir nistagmo, visión borrosa, tinnitus, dolor de cabeza y sangrado gastrointestinal.

En las intoxicaciones más graves, los efectos sobre el Sistema Nervioso Central (SNC) incluyeron vértigo, mareos, somnolencia, ocasionalmente excitación y desorientación, pérdida de consciencia o coma.

Ocasionalmente, algunos pacientes desarrollan convulsiones. Los niños también pueden desarrollar calambres mioclónicos. En caso de intoxicación grave, se puede producir acidosis metabólica, hipotermia e hipercalcemia y puede prolongarse el tiempo de protrombina/INR, probablemente debido a la interferencia con las acciones de los factores de coagulación circulantes. Puede producirse insuficiencia renal aguda, daño hepático, hipotensión, depresión respiratoria y cianosis. Es posible la exacerbación del asma en asmáticos.

Medidas terapéuticas en sobredosis

No existe un antídoto específico.

Por lo tanto, el tratamiento sintomático y de apoyo está indicado en caso de sobredosis. Se debe prestar especial atención al control de la presión arterial, el equilibrio ácido-base y cualquier sangrado gastrointestinal.

Al cabo de una hora de la ingestión de cantidades potencialmente tóxicas, deberá administrarse carbón activado. Alternativamente, en adultos, se considerará el lavado gástrico deberá plantearse durante la hora siguiente a la ingestión de una cantidad de medicamento potencialmente tóxica.

Se debe asegurar una diuresis adecuada y se deben monitorizar de cerca las funciones renales y hepáticas.

El paciente debe permanecer bajo observación durante al menos cuatro horas después de la ingestión de una cantidad de medicamento potencialmente tóxica.

Cualquier aparición de convulsiones frecuentes o prolongadas debe tratarse con diazepam intravenoso. Dependiendo de la condición clínica del paciente, pueden ser necesarias otras medidas de apoyo.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico:

- Antiinflamatorios y antirreumáticos no esteroideos.
- Derivados del ácido propiónico

Código ATC: M01AE01

Ibuprofeno es un antiinflamatorio no esteroideo (AINE) que ha demostrado ser eficaz mediante la inhibición de la síntesis de prostaglandinas, en modelos de inflamación experimentales en animales convencionales. En humanos, ibuprofeno reduce el dolor relacionado con la inflamación, la hinchazón y la fiebre. Además, ibuprofeno inhibe de forma reversible la agregación plaquetaria inducida por ADP y colágeno.

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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración oral, ibuprofeno se absorbe parcialmente en el estómago y luego completamente en el tracto gastrointestinal. Los niveles plasmáticos máximos se alcanzan 1-2 horas después de la administración oral de una forma farmacéutica de liberación normal (comprimidos).

Distribución

La unión a proteínas plasmáticas es aproximadamente del 99%.

Biotransformación

Ibuprofeno es metabolizado en el hígado por hidroxilación y carboxilación.

Eliminación

Los metabolitos farmacológicamente inactivos se eliminan completamente, principalmente por vía renal (90%), pero también en la bilis. La semivida de eliminación en individuos sanos y en aquellos con enfermedades hepáticas y renales es de 1,8- 3,5 horas.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Se observó toxicidad crónica y subcrónica de ibuprofeno en experimentos con animales, principalmente en forma de lesiones y ulceraciones en el tracto gastrointestinal. Los estudios in vitro e in vivo no

proporcionaron evidencias clínicamente relevantes de potencial mutagénico para ibuprofeno. En estudios en ratas y ratones no se encontraron evidencias de efectos carcinogénicos para ibuprofeno. Ibuprofeno inhibió la ovulación en conejos así como modificó la implantación en varias especies animales (conejo, rata y ratón). Estudios experimentales han demostrado que ibuprofeno atraviesa la placenta. Tras la administración de dosis tóxicas para las madres, se produjo una mayor incidencia de malformaciones (comunicación intraventricular) en la progenie de ratas.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:

Celulosa microcristalina

Fosfato de calcio

Croscarmelosa sódica

Povidona

Hipromelosa

Talco

Ácido esteárico

Recubrimiento:

Hipromelosa

Dióxido de titanio (E-171)

Macrogol

Talco

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blíster de Aluminio/PVC.

Envases de 12 o 20 comprimidos recubiertos con película.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratorios Normon, S.A.
Ronda de Valdecarrizo, 6
28760 Tres Cantos – Madrid (ESPAÑA)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Noviembre 2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

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