

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Salvarina cápsulas duras

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula contiene:

Ibuprofeno	200mg
Cafeína	50 mg
Dimenhidrinato	15 mg

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula.

Cápsula de gelatina de color salmón/amarillo.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento sintomático de la dismenorrea en mujeres adultas y adolescentes a partir de 12 años.

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 mayores de 12 años:

Dosis inicial, 1 cápsula (200 mg de ibuprofeno) cada 4-6 horas, Si fuera necesario, se pueden administrar 2 cápsulas (400 mg de ibuprofeno) cada 6-8 horas (en adolescentes a partir de 40 Kg de peso).

No se excederá en ningún caso las 6 cápsulas (1.200 mg de ibuprofeno) en 24 horas repartidas en varias tomas.

Pacientes con insuficiencia renal, hepática o cardiaca:

Comenzar con la dosis menor de 200 mg de ibuprofeno (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Forma de administración

Vía oral.

El medicamento se administrará en las comidas o con leche, especialmente si se notan molestias digestivas.

No se debe tomar la última dosis en las 6 horas anteriores a acostarse para evitar el posible insomnio, sobre todo en pacientes con dificultades para dormir.

La administración de este medicamento está supeditada a la aparición de dolores y molestias de la regla. A medida que éstas desaparezcan se debe suspender el tratamiento.

Este medicamento no debe utilizarse durante más de 5 días sin evaluar la situación clínica.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad conocida a ibuprofeno, a dimenhidrinato, a difenhidramina, a cafeína o derivados de ésta (como aminofilina, teofilina) o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Debido a una posible reacción alérgica cruzada con el ácido acetilsalicílico u otros antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), no debe administrarse ibuprofeno en las siguientes ocasiones:
 - Pacientes con historial previo de reacción alérgica a estos fármacos.
 - Pacientes que padezcan o hayan padecido: asma, rinitis, urticaria, pólipos nasales y angioedema.
- Úlcera péptica activa y recurrente.
- Riesgo de hemorragia gastrointestinal.
- Insuficiencia hepática renal o cardíaca de carácter grave.
- Insuficiencia cardíaca grave (clase IV de la NYHA).
- Pacientes con diátesis hemorrágica u otros trastornos de la coagulación.
- Porfiria: el dimenhidrinato se ha asociado a ataques agudos de porfiria y es considerado no seguro en estos pacientes.
- Crisis asmáticas: no se recomienda su empleo en las crisis agudas de asma, ya que el paciente podría empeorar.
- Alteraciones cardiovasculares graves.
- Hipertensión no controlada.
- Insomnio o estados de ansiedad, por su acción estimulante del sistema nervioso central (SNC).
- Alteraciones psíquicas que cursen con excitación nerviosa y epilepsia, ya que puede aumentar el riesgo de aparición de convulsiones.
- No administrar a niñas menores de 12 años.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Debidas al ibuprofeno

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) 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 se trata de 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 que comuniquen inmediatamente al médico cualquier síntoma abdominal infrecuente (especialmente el sangrado gastrointestinal) durante el tratamiento y en particular en los estadios iniciales.

Se debe advertir los pacientes que reciben tratamientos concomitantes con anticoagulantes orales del tipo dicumarínicos o los medicamentos antiagregantes plaquetarios del tipo ácido acetilsalicílico que se podría incrementar el riesgo de úlcera o sangrado gastrointestinal (ver sección 4.5). Asimismo, se debe evaluar 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).

Se debe evaluar la conveniencia de la administración de AINEs a pacientes con antecedentes de colitis ulcerosa, o de enfermedad de Crohn, debido a que se podría 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 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., ≤ 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 solo 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).

Reacciones cutáneas graves:

En raras ocasiones se han notificado reacciones cutáneas graves, algunas de ellas mortales, como dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, en asociación con el uso de AINE (ver sección 4.8). Es posible que los pacientes tengan un 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. La administración de ibuprofeno se debe suspender ante los primeros signos o síntomas de reacciones cutáneas graves, como erupción cutánea, lesiones mucosas o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

Insuficiencia renal y/o hepática:

El 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 niñas 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 con insuficiencia renal, insuficiencia

cardiaca, disfunción hepática y aquellos que están siendo tratados con diuréticos o con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (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).

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)

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.

Al igual que sucede con otros AINEs, el 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, se debe espaciar la toma de los dos 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.

Se requiere un especial control médico durante la administración de ibuprofeno 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.

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.

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

Enmascaramiento de los síntomas de infecciones subyacentes

Salvarina 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 Salvarina para aliviar la fiebre o 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.

Debidas a la cafeína/dimenhidrinato:

- Puede producirse sensibilidad cruzada con otros antihistamínicos.
- Debe emplearse con precaución en aquellas situaciones que pueden agravarse por sus propiedades anticolinérgicas:
 - Asma bronquial, EPOC, enfisema y bronquitis crónica (se puede producir espesamiento de las secreciones y alterar la expectoración).
 - Hipertrofia prostática, retención urinaria, enfermedades obstructivas del tracto urinario (se puede agravar la sintomatología).
 - Enfermedades obstructivas gastrointestinales.
 - Glaucoma de ángulo cerrado.
 - Hipertiroidismo.
- El dimenhidrinato por su acción antiemética, puede dificultar el diagnóstico de enfermedades como apendicitis, enmascarar los síntomas inducidos por los medicamentos ototóxicos, y enmascarar los signos de toxicidad producidos por sobredosis de otros medicamentos.
- Se recomienda precaución en los pacientes diabéticos, ya que la cafeína puede elevar los niveles de glucosa en sangre.
- Los pacientes sensibles a otras xantinas (aminofilina, teofilina...) también pueden ser sensibles a la cafeína, por lo que no deberían tomar este medicamento.
- En pacientes con insuficiencia renal, puede producirse acumulación del dimenhidrinato, debido a que éste y sus metabolitos se eliminan por la orina.
- En pacientes con historial de isquemia miocárdica, especialmente cuando realicen ejercicio físico o se encuentren en lugares de elevada altitud.
- En pacientes con historia previa de arritmias cardíacas, úlcera péptica o gastritis, la cafeína y el dimenhidrinato deben administrarse con precaución.
- En algunos pacientes, a pesar de la presencia de la cafeína, se puede producir sedación o somnolencia. La sedación puede ser potenciada por otros depresores del SNC (ver sección 4.5).
- En situaciones de temperaturas extremas, se podría agravar el golpe de calor debido a la disminución de la sudoración ocasionada por sus efectos anticolinérgicos. Se recomienda evitar la exposición a temperaturas muy altas y seguir unas medidas higiénico-dietéticas adecuadas, como una adecuada aireación e hidratación.
- Puede producir fenómenos de fotosensibilidad, por lo que se recomienda no tomar el sol durante el tratamiento con este medicamento.

Interferencias con pruebas analíticas debidas al Ibuprofeno:

- 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.

Interferencias con pruebas analíticas/diagnósticas debidas a la Cafeína/Dimenhidrinato.

- Puede interferir con los resultados de las pruebas cutáneas en las que se usan alérgenos. Se recomienda suspender el tratamiento 72 horas antes de comenzar la prueba.
- Puede alterar los resultados de la prueba de esfuerzo miocárdico que emplea dipiridamol, por lo que se recomienda interrumpir la ingesta de cafeína 24 horas antes de la prueba.
- Puede elevar las concentraciones urinarias de los ácidos vainillilmandélico y 5-hidroxiindolacético, así como de catecolaminas.
- Puede elevar los niveles de glucosa en sangre, por lo que debe tenerse en cuenta en pacientes diabéticos.
- Puede producir un falso positivo en la cuantificación de ácido úrico en sangre.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones debidas al ibuprofeno

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

Se han notificado interacciones con los siguientes medicamentos:

- *Anticoagulantes*: debido a un posible efecto potenciador de los **anticoagulantes orales**, debe controlarse el tiempo de protrombina durante la primera semana, así como prever un posible ajuste de dosis del anticoagulante en caso de tratamiento concomitante prolongado.
- *Antiagregantes plaquetarios*: aumentan el riesgo de hemorragia gastrointestinal (ver sección 4.4). Cuando el ibuprofeno oral se administre a pacientes que estén en tratamiento con **ácido acetilsalicílico** como antiagregante plaquetario: se debe separar la toma de ambos medicamentos.
- *Acido 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).
- *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, pues la administración de diferentes AINEs puede aumentar el riesgo de úlcera gastrointestinal y hemorragias.
- *Metotrexato*: la administración de ibuprofeno puede en ocasiones incrementar la toxicidad del **metotrexato**, lo que debe tenerse en cuenta en caso de terapia combinada.
- *Hidantoínas y sulfamidas*: los efectos tóxicos de estas sustancias podrían verse aumentados.
- *Ticlopidina*: los AINEs no deben combinarse con **ticlopidina** debido al riesgo de un efecto aditivo en la inhibición de la función plaquetaria.
- *Digoxina, fenitoína y litio*: en algunos casos aislados se ha observado un incremento en los niveles plasmáticos de **digoxina, fenitoína y litio** tras la administración conjunta con ibuprofeno.
- *Mifepristona*: el ibuprofeno no debe administrarse en los 8-12 días posteriores a la administración de la **mifepristona** ya que éste puede reducir los efectos de la misma.
- *Glucósidos cardíacos*: el ibuprofeno puede exacerbar la insuficiencia cardíaca, reducir la tasa de filtración glomerular y aumentar los niveles de los **glucósidos cardíacos**.
- *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 sulfinpirazona*: podrían provocar un aumento de las concentraciones plasmáticas de ibuprofeno; esta interacción puede deberse a un mecanismo inhibitor en el lugar donde se produce la secreción tubular renal y la glucuronoconjugación, y podría exigir ajustar la dosis de ibuprofeno.
- *Quinolonas*: se han notificado casos aislados de convulsiones que podrían haber sido causadas por el uso simultáneo de **quinolonas** y ciertos AINEs.
- *Tiazidas, sustancias relacionadas con las tiazidas, diuréticos del asa y diuréticos ahorradores de potasio*: el ibuprofeno puede contrarrestar el efecto diurético de estos fármacos, y el empleo simultáneo de un AINE y un diurético puede aumentar el riesgo de insuficiencia renal como consecuencia de una reducción del flujo sanguíneo renal.

Como ocurre con otros AINEs, el tratamiento concomitante con **diuréticos ahorradores de potasio** podría ir asociado a un aumento de los niveles de potasio, por lo que es necesario vigilar los niveles plasmáticos de este ion.

- *Hipoglucemiantes orales o insulina*: el ibuprofeno aumenta el efecto hipoglucemiante, por lo que puede ser necesario ajustar la dosis de estos fármacos.
- *Ciclosporina, tacrolimus*: su administración simultánea con el ibuprofeno 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 IECA o los betabloqueantes)*: el ibuprofeno puede *reducir* la eficacia de los **antihipertensivos**. El tratamiento simultáneo con ibuprofeno e **IECA** puede asociarse al riesgo de insuficiencia renal aguda.
- *Trombolíticos*: la administración conjunta de ibuprofeno y **trombolíticos** podría aumentar el riesgo de hemorragia.
- *Zidovudina*: podría aumentar el riesgo de toxicidad sobre los hematíes a través de los efectos sobre los reticulocitos, apareciendo anemia grave una semana después del inicio de la administración del ibuprofeno. Durante el tratamiento simultáneo con ibuprofeno deberían vigilarse los valores hemáticos, sobre todo al inicio del tratamiento.
- *Aminoglucósidos*: los AINEs pueden disminuir la excreción de los aminoglucósidos.
- *Extractos de hierbas*: el **Ginkgo biloba** puede potenciar el riesgo de hemorragia con el ibuprofeno.
- *Baclofeno*: la administración de ibuprofeno con **baclofeno** puede producir potenciación de la toxicidad del baclofeno, por posible acumulación debido a la insuficiencia renal causada por el ibuprofeno.
- *Colestiramina*: 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.
- *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.

Interacciones debidas al dimenhidrinato

- *Aminoglucósidos*: la administración concomitante de dimenhidrinato con **aminoglucósidos u otros fármacos ototóxicos** puede enmascarar los síntomas iniciales de ototoxicidad, como tinnitus, mareos o vértigos. En estos pacientes debe monitorizarse la función auditiva.
- *Fármacos anticolinérgicos*: debido a que el dimenhidrinato tiene efectos anticolinérgicos, puede potenciar los efectos de otros fármacos con actividad anticolinérgica, tales como **antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la monoaminooxidasa (MAO), neurolépticos, antiparkinsonianos**, etc. Debe advertirse a los pacientes que vigilen la aparición de síntomas gastrointestinales, ya que puede producirse íleo paralítico.
- *Depresores del SNC*: el dimenhidrinato puede incrementar los efectos de otros depresores del SNC, tales como **alcohol, barbitúricos, anestésicos, benzodiacepinas, analgésicos opiáceos**, y potenciar los efectos sedantes.
- *Fármacos fotosensibilizantes*: puede potenciar el efecto fotosensibilizador asociado a otros medicamentos.

Interacciones debidas a la cafeína

- *Anticonceptivos orales*: la degradación o metabolización de la cafeína en el hígado es ralentizada por los **anticonceptivos orales**.
- *Quinolonas*: el uso simultáneo con antiinfecciosos de tipo **quinolonas** (por ejemplo: ácido pipedímico, ciprofloxacino, etc.) puede retrasar la eliminación de la cafeína y de su metabolito paraxantina.
- *Barbitúricos*: el uso concomitante de cafeína y **barbitúricos** puede antagonizar los efectos anticonvulsionantes de los barbitúricos.
- *Estimulantes del SNC*: la ingesta simultánea de este medicamento con bebidas que contienen **cafeína**, otros medicamentos que contienen cafeína, o medicamentos que producen estimulación del SNC, puede ocasionar una excesiva estimulación del SNC, provocando nerviosismo, irritabilidad o insomnio.

- *Broncodilatadores adrenérgicos*: el uso simultáneo de **broncodilatadores adrenérgicos** con cafeína puede dar lugar a estimulación aditiva del SNC, produciendo efectos como: incremento de la presión arterial, arritmias y hemorragia cerebral.
- *Calcio*: el uso concomitante de elevadas cantidades de cafeína puede inhibir la absorción del **calcio**.
- *Cimetidina*: la degradación o metabolización de la cafeína en el hígado es ralentizada por la **cimetidina**.
- *Disulfiram*: inhibe el metabolismo de la cafeína. Por lo tanto, se debe advertir a los pacientes alcohólicos que deben evitar la utilización de cafeína para evitar la aparición de excitación cardiovascular o cerebral.
- *Eritromicina*: puede disminuir el aclaramiento de la cafeína.
- *Fenitoína*: el tratamiento concomitante con el antiepiléptico **fenitoína** aumenta la eliminación de cafeína, pudiendo disminuir su efecto por lo que no evitaría la somnolencia producida por el dimenhidrinato.
- *Hierro*: la cafeína disminuye la absorción de **hierro**, por lo que se debe distanciar su toma al menos 2 horas.
- *IMAO*: el uso simultáneo con **IMAO**, incluyendo **linezolida, procarbazona y selegilina**, puede producir hipertensión, taquicardia y un aumento ligero de la presión arterial si la cafeína se administra en pequeñas cantidades.
- *Litio*: el uso simultáneo con **litio** aumenta la excreción urinaria de éste, reduciendo posiblemente su efecto terapéutico.
- *Mexiletina*: puede reducir la eliminación de la cafeína en un 50%, así como aumentar las reacciones adversas de la cafeína por acumulación de la misma.
- *Fármacos con efectos taquicárdicos*: la cafeína actúa sinérgicamente con los efectos taquicárdicos de, por ejemplo, **simpaticomiméticos, tiroxina**, etc.
- *Teofilina y efedrina*: la cafeína reduce la excreción de **teofilina** e incrementa el potencial de dependencia de las sustancias tipo **efedrina**.
- *Tabaco*: el uso simultáneo con la cafeína acelera la degradación o metabolización de ésta en el hígado.

La administración de este medicamento junto con los **alimentos** retrasa la velocidad de absorción aunque esto no tiene efectos sobre la magnitud de la absorción (ver sección 5.2).

La utilización de este medicamento en pacientes que consumen habitualmente **alcohol** (tres o más bebidas alcohólicas -cerveza, vino, licor - al día) puede provocar hemorragia gástrica.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Debido a que Salvarina está indicada en el tratamiento de la dismenorrea, no se deberá administrar durante el embarazo.

Ibuprofeno

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.

Dimenhidrinato

Estudios realizados en animales con dosis de dimenhidrinato superiores a las terapéuticas no han evidenciado daño para el feto. No se han realizado estudios adecuados y bien controlados en seres humanos, sin embargo, el dimenhidrinato se ha utilizado en caso de hiperémesis gravídica sin haberse apreciado efectos adversos significativos. No obstante, existen informes sobre una posible

asociación entre la administración durante las dos últimas semanas del embarazo y la aparición de fibroplasia retrolenticular en niños prematuros.

Cafeína

No se ha establecido la seguridad de la cafeína en mujeres embarazadas. La administración de dosis elevadas se ha asociado con un incremento del riesgo de parto prematuro y bajo peso al nacer, por lo que se recomienda disminuirla dosis de cafeína diaria y no tomar dosis superiores a 300 mg/día. La cafeína atraviesa la placenta y alcanza concentraciones tisulares similares a las concentraciones maternas, pudiendo producir arritmias fetales por uso excesivo.

Lactancia

Ibuprofeno

El ibuprofeno aparece en muy pequeña concentración en leche materna (1 ng/ml a los 30 minutos de la administración de 400 mg de ibuprofeno). Se utilizará según criterio médico, tras evaluar la relación beneficio-riesgo.

Dimenhidrinato

El dimenhidrinato se excreta en pequeñas cantidades en la leche materna. Debido a la especial susceptibilidad del lactante (excitación o irritabilidad) se recomienda su uso con precaución y bajo estricto control médico. Debido a las propiedades anticolinérgicas del dimenhidrinato puede producirse una inhibición de la lactación.

Cafeína

La cafeína se excreta a la leche en cantidades muy pequeñas, alrededor del 1%. En algunas ocasiones, y tras largos periodos de uso del medicamento, se ha observado irritabilidad y alteraciones de los patrones del sueño en el lactante debido a su acumulación, por lo que debe evitarse en lo posible su ingesta.

Por lo tanto, no se recomienda el uso de Salvarina durante la lactancia.

Fertilidad

Ibuprofeno

Si ibuprofeno es utilizado por mujeres que desean quedarse embarazadas, 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.

Cafeína/Dimenhidrinato

No se dispone de datos sobre la fertilidad.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Debido a su contenido en ibuprofeno y dimenhidrinato, este medicamento debe ser utilizado con precaución en pacientes cuya actividad requiera atención y que hayan observado somnolencia, vértigo, depresión o disminución de la capacidad de reacción.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas posiblemente relacionadas 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 ($\geq 1/1000, < 1/100$), 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).

Debidas a su contenido en ibuprofeno

Trastornos gastrointestinales:

Poco frecuentes: estomatitis ulcerosa.

Raros: perforación gastrointestinal, 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 necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme, alopecia 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).

Pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA). 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 central:

Frecuentes: fatiga o 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:

Raros: 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:

Frecuencia desconocida: se han notificado edema, hipertensión arterial e insuficiencia cardiaca en asociación con el tratamiento con AINE.

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:

Raros: 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 no conocida: insuficiencia hepática.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Raros: rigidez de cuello.

Trastornos generales:

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

Debidas a su contenido en dimenhidrinato

En general los efectos adversos del dimenhidrinato se deben a los efectos anticolinérgicos centrales y periféricos. Existe gran variabilidad interindividual con respecto a la frecuencia e intensidad de los síntomas, afectando sobre todo a niños pequeños y ancianos.

Durante el periodo de utilización del dimenhidrinato se han notificado las siguientes reacciones adversas cuya frecuencia no se ha podido establecer con exactitud:

Trastornos cardiacos

Frecuencia no conocida: en ocasiones puntuales, y normalmente en caso de sobredosis, se pueden producir taquicardia, palpitaciones y otras arritmias cardiacas como extrasístole o bloqueo cardiaco.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuencia no conocida: raramente se ha descrito anemia hemolítica, agranulocitosis, leucopenia, trombopenia o pancitopenia.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuencia no conocida: somnolencia, sedación. También se ha descrito cefalea, vértigo y mareo. Excepcionalmente se han observado casos de excitabilidad paradójica, sobre todo en niños pequeños. Esta hiperexcitabilidad cursa con insomnio, nerviosismo, confusión, temblor, irritabilidad, euforia, delirio, palpitaciones e incluso convulsiones.

Trastornos oculares

Frecuencia no conocida: glaucoma y trastornos de la visión como midriasis, visión borrosa o diplopía.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuencia no conocida: en ocasiones se puede producir un aumento de la viscosidad de las secreciones bronquiales, que pueden dificultar la respiración.

Trastornos gastrointestinales

Frecuencia no conocida: náuseas, vómitos, estreñimiento, diarrea, dolor epigástrico, anorexia y sequedad de boca.

Trastornos renales y urinarios

Frecuencia no conocida: puede aparecer retención urinaria e impotencia sexual por el bloqueo colinérgico.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuencia no conocida: pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad tras la administración sistémica de antihistamínicos, que puede llegar a producir incluso una anafilaxia. También pueden aparecer reacciones de fotosensibilidad tras la exposición intensa a la luz solar, con dermatitis, prurito, erupciones exantemáticas y eritema.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuencia no conocida: puede producir ataques agudos de porfiria.

Trastornos vasculares

Frecuencia no conocida: en ocasiones se han descrito hipotensión o hipertensión arterial.

Debidas a su contenido en cafeína

Durante el periodo de utilización de la cafeína se han notificado las siguientes reacciones adversas cuya frecuencia no se ha podido establecer con exactitud:

Trastornos del sistema nervioso

Frecuencia no conocida: insomnio, agitación y excitación. Con menor frecuencia cefalea, tinnitus, desorientación. Con dosis altas, se pueden producir cuadros de neurosis y de ansiedad.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuencia no conocida: hipoglucemia o hiperglucemia.

Trastornos cardiacos

Frecuencia no conocida: extrasístoles, palpitaciones, taquicardia, arritmia cardiaca.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuencia no conocida: taquipnea.

Trastornos gastrointestinales

Frecuencia no conocida: náuseas, vómitos, diarrea, gastralgia.

Trastornos renales y urinarios

Frecuencia no conocida: poliuria.

El tratamiento debe ser suspendido inmediatamente en el caso en que el paciente experimente algún episodio de mareos o palpitaciones.

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 <http://www.notificaram.es>

4.9. Sobredosis

Debida al ibuprofeno

La mayoría de los casos de sobredosis con ibuprofeno 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, convulsiones, alteración de la función renal, coma, distress respiratorio del adulto y episodios transitorios de apnea (en niños después de ingerir grandes cantidades).

En caso de intoxicación grave, se puede producir acidosis metabólica.

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 peligro 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.

Debida al dimenhidrinato y a la cafeína

Los síntomas de la intoxicación por dimenhidrinato se asemejan a los de la sobredosificación de atropina e incluyen pupilas dilatadas, cara enrojecida, excitación, alucinaciones, confusión, ataxia, convulsiones clónicas intermitentes, coma, colapso cardiorrespiratorio y muerte. Los síntomas aparecen a las 2 horas de la ingestión y la muerte puede darse dentro de las 18 horas.

En adultos, una dosis de 500 mg o más de dimenhidrinato puede causar dificultad en el habla y en la ingestión y produce una psicosis indistinguible de la producida por envenenamiento con atropina. La excitación del SNC va precedida por una sedación que conduce a un ciclo de excitación del SNC, epilepsia y depresión postictal.

Los síntomas que aparecen en caso de sobredosificación de cafeína son a consecuencia de una excesiva estimulación del SNC (insomnio, inquietud, vómitos, convulsiones y síntomas de excitación) y de irritación gastrointestinal (náuseas, vómitos, diarreas, dolor abdominal).

Medidas terapéuticas en sobredosis

El tratamiento de la sobredosis aguda de cafeína y dimenhidrinato es principalmente sintomático y de mantenimiento.

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.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: productos antiinflamatorios y antirreumáticos no esteroideos.

Derivados del ácido propiónico. Código ATC: M01AE51 Ibuprofeno, combinaciones.

Salvarina combina la acción de ibuprofeno, dimenhidrinato y cafeína.

Ibuprofeno

El ibuprofeno es un antiinflamatorio no esteroideo (AINE o NSAID) 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. Presenta propiedades antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas.

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).

Dimenhidrinato

El dimenhidrinato es un antagonista histaminérgico H₁ inespecífico, derivado de la etanolamina, es el 8-cloroteofilinato de difenhidramina. Es un complejo equimolecular de difenhidramina con un derivado de la teofilina (7-cloroteofilina). Sus efectos farmacológicos se deben principalmente a la parte difenhidramina. La difenhidramina bloquea el efecto de la histamina sobre el músculo liso del tracto gastrointestinal y respiratorio evitando la vasodilatación y el aumento de la permeabilidad inducida por la histamina. También posee un importante efecto antagonista sobre los receptores colinérgicos muscarínicos.

No se conoce con exactitud el mecanismo por el que ejerce sus acciones antieméticas, antivertiginosa y anticinetósica, pero podría estar relacionado con sus acciones antimuscarínicas centrales. En el efecto antivertiginoso y antiemético también está implicada la disminución de la estimulación vestibular, actuando en principio sobre el sistema otolítico y, a dosis superiores, sobre los canales semicirculares, y la depresión de la función laberíntica. También podría contribuir una acción sobre la zona quimiorreceptora medular.

Además de estas acciones posee propiedades anticolinérgicas periféricas, por lo que inhibe las manifestaciones de hipersecreción e hipermotilidad gástrica y por otra parte los efectos sedantes contribuyen a aliviar los síntomas de cinetosis.

Se ha observado después de varios días de tratamiento la aparición de tolerancia a los efectos depresores del SNC y, tras un uso prolongado, un descenso de la eficacia antiemética.

Cafeína

La cafeína bloquea receptores de la adenosina de los subtipos A₁, A_{2A} y A_{2B}. Este bloqueo es el responsable de su leve efecto excitante nervioso, ya que la absorción de la adenosina por las células del sistema nervioso es uno de los mecanismos que desencadenan el sueño y la sedación. Además, uno de estos subtipos de receptores, el A₁, juega un papel importante ya que regula los mecanismos de neurotransmisión. En este sentido, parece que la cafeína incrementa levemente la liberación de noradrenalina y de dopamina, potenciando la actividad neural de numerosas áreas cerebrales.

Además, la cafeína ejerce sobre el corazón un efecto cronotrópico e inotrópico positivo, es decir, estimula la frecuencia cardíaca y aumenta el gasto cardíaco.

El efecto estimulante de la cafeína amortigua el potente efecto sedante del dimenhidrinato.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Ibuprofeno

El 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 Tmax 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

El 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.

Dimenhidrinato

Absorción

El dimenhidrinato se absorbe bien tras la administración oral. La respuesta antiemética se inicia a los 15-30 minutos de la administración oral, llega al máximo a las 1-2 horas y se extiende hasta las 3-6 horas. Su unión a proteínas plasmáticas es del 98-99%.

Distribución

Se distribuye bien a todos los tejidos, incluida la placenta y el sistema nervioso central. Una pequeña cantidad de dimenhidrinato se distribuye a la leche materna.

Metabolismo y eliminación

Se metaboliza de forma extensa y rápida en el hígado dando lugar a la formación de metabolitos polares y no polares. La mayor parte de los metabolitos, así como una pequeña proporción no transformada de dimenhidrinato se eliminan por orina. Se ha descrito la existencia de un importante metabolismo de primer paso que puede llegar a saturarse.

Presenta una semivida de eliminación que oscila entre 1 a 4 horas.

Cafeína

Absorción

La cafeína se absorbe en el tracto gastrointestinal (la vida media de absorción es de 2-13 minutos). El tiempo transcurrido hasta alcanzar la concentración máxima tras la administración oral en adultos

es de 50 a 75 minutos, y la vida media en adultos es de 3 a 7 horas (presenta una marcada variación inter e intraindividual).

La biodisponibilidad de la cafeína administrada por vía oral es prácticamente total.

Distribución

La sustancia se distribuye a todos los compartimentos, atraviesa rápidamente la barrera hematoencefálica y la barrera placentaria, pasando también a la leche. La unión a proteínas plasmáticas es de un 25-36%.

Metabolismo y eliminación

La cafeína se desmetila y oxida parcialmente en el hígado, y se elimina a través de los riñones como ácido metilúrico o como monometilxantinas en un 86%. La cafeína inalterada también se excreta en la orina en un 1% aproximadamente.

El metabolismo de la cafeína está acelerado en adultos fumadores (por inducción enzimática producida en los microsomas hepáticos por los hidrocarburos policíclicos del humo del tabaco) y tras realizar ejercicio.

En cambio, la metabolización es lenta en pacientes con cirrosis hepática, en el embarazo y en los recién nacidos (debido a una insuficiencia de la síntesis enzimática). La semivida de eliminación en los adultos es de 3-6 horas, mientras que la de los recién nacidos alcanza 80-100 horas.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Ibuprofeno

En algunos estudios de reproducción en animales se ha observado un incremento en las distocias y retrasos en el parto, relacionados con la propia acción inhibidora de la síntesis de prostaglandinas de los antiinflamatorios no esteroideos.

La administración de inhibidores de la síntesis de prostaglandinas en animales, ha producido como resultado un aumento de pérdida de pre- y pos-implantación y de letalidad embrio-fetal.

Además, se ha informado del aumento de incidencias de diferentes malformaciones, incluyendo cardiovasculares, en animales a los que se suministró un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas durante el periodo organogénico.

Dimenhidrinato

Aunque no se dispone de datos preclínicos específicos de seguridad del dimenhidrinato, dada la amplia utilización clínica de este principio activo, no son de esperar problemas de seguridad con las dosis y posología recomendadas.

Cafeína

La administración de cafeína en animales en grandes cantidades y dosis única, en pequeñas dosis pero repetidas o por inyección intramuscular, origina retrasos en el crecimiento de los fetos, anomalías fetales en el sistema musculoesquelético (dedos, falanges y esqueleto), cambios patológicos en el tracto gastrointestinal y formación de úlceras.

Las dosis letales de cafeína administrada en animales de experimentación originan convulsiones, como consecuencia de sus efectos estimulantes centrales. La muerte es el resultado del fallo respiratorio.

En estudios con ratones se ha observado una disminución de los parámetros de motilidad del espermatozoide, la reducción del peso de los fetos, así como disminución del número de éstos y de su viabilidad.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Celulosa microcristalina
Carboximetilalmidón sódico tipo A (almidón de patata)
Sílice coloidal
Talco
Estearato de magnesio
Monoestearato de glicerol
Povidona

6.2. Incompatibilidades

No se han descrito.

6.3. Periodo de validez

5 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Estuches con 12 ó 24 cápsulas acondicionadas en blísteres de aluminio.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratorios Salvat, S.A.
C/Gall, 30-36 - 08950
Esplugues de Llobregat
Barcelona - España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

59.120

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

Primera autorización: 26 junio 1991

Última renovación: 22 Diciembre de 2010

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

01/2021

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>