FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Espidifen 400 mg granulado para solución oral sabor menta

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada sobre contiene:
Ibuprofeno 400 mg (aportados por 770 mg de ibuprofeno arginina).

Excipientes con efecto conocido

Aspartamo (E 951)	25	mg
Sacarosa	1.835	mg
Sodio (como hidrogenocarbonato de sodio y sacarina sódica)	57	mg (2,48 mmol)
Butil hidroxianisol (E 320) (como parte de los aromas)	3 mg	

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Granulado para solución oral en sobres.
Granulado de color blanco con olor característico a menta.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento sintomático de la fiebre.
Tratamiento del dolor de intensidad leve a moderada incluida la migraña.
Tratamiento sintomático de: artritis (incluyendo la artritis reumatoide juvenil), artrosis, espondilitis anquilosante y de la inflamación no reumática.
Alivio de la sintomatología en la dismenorrea primaria.

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
Adultos:
En adultos y adolescentes de 12 a 18 años se tomará un sobre (400 mg) cada 6 a 8 horas, dependiendo de la intensidad del cuadro y de la respuesta al tratamiento. En adultos la dosis máxima diaria es de 2.400 mg mientras que en adolescentes de 12 a 18 años es de 1.600 mg. El intervalo entre dosis no debe ser inferior a 4 horas.

En caso de dosificación crónica, ésta debe ajustarse a la dosis mínima de mantenimiento que proporcione el control adecuado de los síntomas.

En la artritis reumatoide, pueden requerirse dosis superiores pero, en cualquier caso, se recomienda no sobrepasar la dosis máxima diaria de 2.400 mg de ibuprofeno.

En procesos inflamatorios la dosis diaria recomendada es de 1.200 - 1.800 mg de ibuprofeno, administrados en varias dosis. La dosis de mantenimiento suele ser de 800 - 1.200 mg. La dosis máxima

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

diaria no debe exceder de 2.400 mg.

En procesos dolorosos de intensidad leve a moderada, y cuadros febriles, la dosis diaria recomendada es de 800 - 1.600 mg, administrados en varias dosis, dependiendo de la intensidad del cuadro y de la respuesta al tratamiento.

En la dismenorrea primaria, se recomienda una dosis de 400 mg de ibuprofeno hasta el alivio del dolor y una dosis máxima diaria de 1.200 mg.

Población pediátrica

No se recomienda el uso de este medicamento en niños y adolescentes con menos de 40 kg de peso o menores de 12 años ya que la dosis de ibuprofeno que contiene no es adecuada para la posología recomendada en estos pacientes.
En artritis reumatoide juvenil, se pueden dar hasta 40 mg/kg de peso corporal por día en dosis divididas.

Pacientes de edad avanzada

La farmacocinética del ibuprofeno no se altera en los pacientes de edad avanzada, por lo que no se considera necesario modificar la dosis ni la frecuencia de administración. Sin embargo, al igual que con otros antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), deberán adoptarse precauciones en el tratamiento de estos pacientes, debiendo ser vigilados más estrechamente ya que por lo general son más propensos a los efectos secundarios, y que tienen mayor probabilidad de presentar alteraciones de la función renal, cardiovascular o hepática y de recibir medicación concomitante. En concreto, se recomienda emplear la dosis eficaz más baja en estos pacientes. Solo tras comprobar que existe una buena tolerancia, podrá aumentarse la dosis hasta alcanzar la establecida en la población general.

Insuficiencia renal

Conviene adoptar precauciones cuando se utilizan AINEs en pacientes con insuficiencia renal. En pacientes con disfunción 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

Aunque no se han observado diferencias en el perfil farmacocinético de ibuprofeno en pacientes con insuficiencia hepática, se aconseja adoptar precauciones con el uso de AINEs en este tipo de pacientes. No se requiere reducción de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (en pacientes con insuficiencia hepática grave ver sección 4.3).

Forma de administración

Este medicamento se administra por vía oral. Se disuelve el contenido de un sobre en un vaso de agua y se ingiere tras preparar la solución correspondiente.

Tomar el medicamento durante las comidas si se notan molestias digestivas.

4.3. Contraindicaciones

Espidifen está contraindicado:

- En pacientes con hipersensibilidad conocida al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1,
- En pacientes que hayan experimentado broncoespasmo, 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,

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

- Úlcera péptica/hemorragia gastrointestinal activa o recidivante (dos o más episodios diferentes de ulceración o hemorragia comprobados),
- En pacientes con insuficiencia cardiaca grave (clase IV de la NYHA),
- En pacientes con hemorragia cerebrovascular activa u otra hemorragia activa,
- En pacientes con disfunción renal grave,
- En pacientes con disfunción hepática grave,
- En pacientes con diátesis hemorrágica u otros trastornos de la coagulación,
- En pacientes con deshidratación grave causada por vómitos, diarrea o ingesta insuficiente de líquidos,
- Durante el tercer trimestre de la gestación (ver sección 4.6).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

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 gastrointestinales y cardiovasculares a continuación).

Riesgos gastrointestinales

Se debe evitar la administración concomitante de ibuprofeno con otros AINEs, incluyendo los inhibidores selectivos de la ciclo-oxigenasa-2 (Coxib).

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 como warfarina, o 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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

enfermedad de Crohn, pues podrían exacerbar dicha patología (ver sección 4.8).

Efectos cardiovasculares y cerebrovasculares

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

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 sólo 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).

Se han notificado casos de síndrome de Kounis en pacientes tratados con este medicamento. El síndrome de Kounis se ha definido como los síntomas cardiovasculares secundarios a una reacción alérgica o de hipersensibilidad asociada a la constricción de las arterias coronarias y que puede desembocar en un infarto de miocardio.

Reacciones cutáneas adversas graves (RCAG)

Se han notificado reacciones cutáneas adversas graves (RCAG), incluidos la dermatitis exfoliativa, el eritema multiforme, el síndrome de Stevens-Johnson (SJS), la necrólisis epidérmica tóxica (NET), la reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome DRESS) y la pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA), que pueden poner en peligro la vida o ser mortales, en relación con el uso de ibuprofeno (ver sección 4.8). La mayoría de estas reacciones se produjeron durante el primer mes de tratamiento.

Si aparecen signos y síntomas indicativos de estas reacciones se debe retirar inmediatamente el ibuprofeno y considerar un tratamiento alternativo (según proceda).

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 y adolescentes 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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 cardiaca, 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).

Población pediátrica

Existe un riesgo de insuficiencia renal en niños y adolescentes deshidratados.

Enmascaramiento de los síntomas de infecciones subyacentes

Espidifen 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 Espidifen 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.

Otros

Como ocurre con otros AINEs, también pueden producirse reacciones de hipersensibilidad sin exposición previa al fármaco que pueden ser graves, tales como reacciones anafilácticas/anafilactoides. El tratamiento debe interrumpirse en los primeros signos de una reacción de hipersensibilidad tras la administración de ibuprofeno e instaurarse tratamiento sintomático.

Ibuprofeno se debe utilizar con precaución cuando se administra a pacientes que padecen o tienen antecedentes de asma bronquial, rinitis crónica o enfermedades alérgicas (por ejemplo, reacciones de la piel a otros agentes, asma, rinitis alérgica estacional), ya que se ha notificado que ibuprofeno causa broncoespasmo, urticaria o angioedema en dichos 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. Se recomienda especial precaución en pacientes con lupus eritematoso sistémico, así como aquellos con enfermedad mixta del tejido conectivo (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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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.

Existe cierta evidencia de que los fármacos que inhiben la síntesis de prostaglandina mediada por ciclooxigenasa pueden originar una alteración de la fertilidad femenina a través de un efecto sobre la ovulación. Dicho efecto es reversible tras interrupción del tratamiento (ver seccion 4.6).

Los pacientes que experimenten alteraciones visuales durante la terapia con ibuprofeno deberán interrumpir el tratamiento y someterse a un examen oftalmológico.

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 durante 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.

Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene 25 mg de aspartamo en cada sobre. El aspartamo contiene una fuente de fenilalanina que puede ser perjudicial en caso de padecer fenilcetonuria (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 sacarosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF), problemas de absorción de glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Este medicamento contiene 57 mg de sodio por sobre equivalente al 2,85% de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Este medicamento puede provocar reacciones locales o irritacion de membranas mucosas porque contiene butil hidroxianisol (E 320).

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:

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).

Antihipertensivos (betabloqueantes, inhibidores de la ECA y antagonistas de la angiotensina II) y diuréticos: Los AINEs pueden reducir el efecto de los diuréticos y otros antihipertensivos. En algunos pacientes con función renal alterada (por ejemplo pacientes deshidratados o pacientes de edad avanzada con función renal alterada) la co-administración de un inhibidor de la ECA o antagonistas de la angiotensina II y agentes que inhiben la ciclooxigenasa puede resultar en un mayor deterioro de la función renal, incluyendo una posible insuficiencia renal aguda, que normalmente es reversible. Por lo tanto, la combinación debe administrarse con precaución, especialmente en pacientes de edad avanzada. Los pacientes deben estar adecuadamente hidratados y debe considerarse la monitorización de la función renal al inicio del tratamiento concomitante y periódicamente después. El riesgo de efectos renales, como hiperpotasemia, puede aumentar.
La administración concomitante de ibuprofeno y diuréticos ahorradores de potasio puede provocar hiperpotasemia.

Anticoagulantes: Los AINEs pueden aumentar los efectos de los anticoagulantes tipo dicumarínico, como la warfarina (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.

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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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: 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 ancianos, 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.

Digoxina, fenitoína, litio: El uso concomitante de ibuprofeno con preparaciones de digoxina, fenitoína o litio puede aumentar los niveles séricos de estos medicamentos y su toxicidad, aunque la comprobación de los niveles séricos de litio, digoxina y fenitoína no se requiere de forma regular como uso correcto en tratamientos de duración inferior a 3 días.

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.

Glucósidos cardiotónicos (digoxina): Los AINEs pueden exacerbar la insuficiencia cardíaca, reducir la tasa de filtración glomerular y aumentar los niveles de los glucósidos cardiotónicos.

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: Los fármacos 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.

Tiazidas, sustancias relacionadas con las tiazidas, diuréticos del asa y diuréticos ahorradores de potasio: Los AINEs pueden contrarrestar el efecto diurético de estos fármacos y el empleo simultáneo de un AINE y un diurético puede aumentar el riesgo de nefrotoxicidad 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.

Hipoglucemiantes: Ibuprofeno aumenta el efecto hipoglucemiante de los antidiabéticos orales y de la insulina. Puede ser necesario ajustar la dosis. Se recomienda una comprobación de los valores de glucosa en sangre como medida de precaución en la ingesta concomitante.

Ciclosporina: Hay indicaciones limitadas de una posible interacción que implica un aumento del riesgo de toxicidad renal.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Tacrolimus: El riesgo de toxicidad renal aumenta si ambos fármacos se administran conjuntamente.

Trombolíticos: Podrían aumentar el riesgo de hemorragia.

Zidovudina: Hay indicios de un aumento del 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.

Inhibidores del 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 al 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.

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

Alcohol: Se debe evitar el uso de ibuprofeno en pacientes con un consumo crónico de alcohol (14-20 bebidas a la semana o más) debido al aumento del riesgo de efectos adversos gastrointestinales, incluyendo hemorragias.

Alimentos: La administración de ibuprofeno junto con alimentos retrasa la velocidad de absorción (ver sección 5.2).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

1) Primer y segundo trimestres de la gestación

La inhibición de la síntesis de prostaglandinas, puede afectar negativamente la gestación y/o el desarrollo del embrión/feto. Datos procedentes de estudios epidemiológicos sugieren un aumento del riesgo de aborto y de malformaciones cardiacas y gastrosquisis tras el uso de un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas en etapas tempranas de la gestación. El riesgo absoluto de malformaciones cardiacas se incrementó desde menos del 1% hasta aproximadamente el 1,5%. Parece que el riesgo aumenta con la dosis y la duración del tratamiento.
Estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3).
A partir de las 20 semanas de gestación, el uso de Espidifen puede causar oligohidramnios como resultado de una disfunción renal fetal. Esto puede ocurrir poco después del inicio del tratamiento y generalmente revierte al suspenderlo. Además, se han informado casos de restricción del ductus arterioso tras el tratamiento en el segundo trimestre de embarazo, la mayoría de los cuales se resolvieron después del cese del tratamiento. Por lo tanto durante el primer y segundo trimestres de la gestación, ibuprofeno no debe administrarse a no ser que se considere estrictamente necesario. Si utiliza ibuprofenouna 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.

Se debe considerar la monitorización prenatal de oligohidramnios y restricción del ductus arterioso después de la exposición a Espidifen durante varios días a partir de las 20 semanas de gestación en adelante. Espidifen debe suspenderse si se encuentran oligohidramnios o

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

restricción del ductus arterioso.

2) <u>Tercer trimestre de la gestación</u>

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

- Al feto a:
  - Toxicidad cardio-pulmonar (restricción prematura/ cierre del ductus arteriosos e hipertensión pulmonar);
    Disfunción renal, (ver arriba);
- A la madre y al recién nacido, al final del embarazo 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.

Consecuentemente, ibuprofeno está contraindicado durante el tercer trimestre de embarazo (ver sección 4.3 y 5.3).

<u>Lactancia</u>

En la leche materna se excretan cantidades mínimas de ibuprofeno y sus productos de degradación. Como no se conocen efectos indeseables en el lactante, no suele ser necesario interrumpir la lactancia durante el uso a corto plazo a las dosis recomendadas.

<u>Fertilidad</u>

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.

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 están asociadas principalmente al efecto farmacológico de ibuprofeno sobre la síntesis de prostaglandinas.

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 tras la administración náuseas, vómitos, diarrea, flatulencia, estreñimiento, dispepsia, dolor abdominal, melena, hematemesis, estomatitis ulcerosa, exacerbación de colitis y

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

enfermedad de Crohn (ver sección 4.4.). Se ha observado menos frecuentemente la aparición de gastritis. Se han notificado edema, hipertensión e insuficiencia cardiaca en asociación con AINEs.

Las reacciones adversas posiblemente relacionadas con ibuprofeno se presentan por clase de órgano o sistema y frecuencia según la siguiente clasificación: muy frecuentes (≥ 1/10), 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), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	**Frecuencia**				
	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)	**Frecuencia no conocida** (No puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Infecciones e infestaciones				Exacerbación infecciones inflamatorias (fascitis necrotizante)	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Anemia aplásica	Anemia, Leucopenia, Trombocitopenia, Pancitopenia, Agranulocitosis, Prolongación del tiempo de sangrado	
Trastornos del sistema inmunológico		Reacción alérgica, Reacción de hipersensibilidad que cursa con erupción cutánea, prurito y ataques de asma	Anafilaxia	Reacciones de hipersensibilidad graves que cursan con broncoespasmo, disnea, taquicardia, hipotensión y shock	Shock anafiláctico
Trastornos psiquiátricos		Insomnio, Ansiedad, Intranquilidad	Reacción psicótica, Nerviosismo, Irritabilidad, Depresión, Confusión, Desorientación		
Trastornos del sistema nervioso	Fatiga, Somnolencia, Cefalea, Mareo	Insomnio, Excitación, Irritabilidad	Parestesia	Meningitis aséptica	

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuencia				
	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)	**Frecuencia no conocida** (No puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos oculares		Alteraciones visuales	Ambliopía tóxica reversible		Papiledema
Trastornos del oído y del laberinto	Vértigo	Acúfenos	Trastornos auditivos		
Trastornos cardiacos				Palpitaciones, Insuficiencia cardiaca	Fallo cardiaco, Síndrome de Kounis
Trastornos vasculares				Hipertensión arterial	Trombosis arterial
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Asma, Exacerbación del asma, Broncoespasmo, Disnea			Irritación de garganta
Trastornos gastrointestinales	Pirosis, Dolor abdominal, Náuseas, Vómitos, Flatulencia, Diarrea, Estreñimiento Ligeras hemorragias	Úlceras gastrointestinales potencialmente con hemorragia gastrointestinal y perforación gastrointestinal, Estomatitis ulcerosa, Exacerbación de la colitis, Exacerbación de la enfermedad de Crohn, Melena, Gastritis	Hematemesis	Esofagitis, Pancreatitis, Estenosis intestinal	Anorexia
Trastornos hepatobiliares			Lesión hepática, Anomalías de la función hepática, Hepatitis, Ictericia		

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuencia				
	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)	**Frecuencia no conocida** (No puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción cutánea	Angioedema, Urticaria, Prurito, Púrpura	Reacción anafiláctica	Reacciones ampollosas, Infecciones cutáneas graves, Complicaciones en tejido blando durante la varicela, Reacciones cutáneas adversas graves (RCAG) (incluido el eritema multiforme, la dermatitis exfoliativa, el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica)	Reacciones de fotosensibilidad, Agravamiento de reacciones cutáneas, Reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome DRESS, por sus siglas en inglés). Pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA).
Trastornos renales y urinarios			Hematuria	Edema, Necrosis papilar, Aumento del ácido úrico sérico, Nefritis intersticial, Síndrome nefrótico e insuficiencia renal	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				Exacerbación de inflamación asociada a infección	Edema
Exploraciones complementarias			Alteración pruebas de función hepática		Alteración pruebas de función renal

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).

Población pediátrica

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

La experiencia clínica acumulada no indica que exista ninguna diferencia clínicamente relevante en la naturaleza, frecuencia, gravedad y reversibilidad de las reacciones adversas, entre los perfiles de seguridad de la población adulta y la población pediátrica autorizada (≥ 12 años).

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: 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 de sobredosis pueden incluir dolor abdominal, náuseas, vómitos (sangre) y diarrea (sangre), así como trastornos del sistema nervioso central, tales como cefalea, espasmos, diplopia, tinnitus, mareos y aturdimiento. Además de una caída en la presión arterial, se pueden producir trastornos funcionales de los riñones y pérdida de consciencia. También en raras ocasiones se han notificado casos de nistagmus, hipotermia, alteración de la función renal, hemorragia gastrointestinal, coma, apnea y depresión del SNC y del sistema respiratorio. Se han notificado casos de toxicidad cardiovascular, incluyendo hipotensión, bradicardia y taquicardia.
En casos de sobredosis importante, se puede producir insuficiencia renal y daño hepático.
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 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.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo fármacoterapéutico: Antiinflamatorio no esteroideo, derivado del ácido propiónico.
Código ATC: M01AE01

Ibuprofeno es un compuesto no esteroideo derivado del ácido propiónico con marcadas propiedades antiinflamatorias, analgésicas, y antipiréticas.
Su mecanismo de acción se basa en la inhibición de la síntesis de prostaglandinas. Las prostaglandinas desempeñan un papel esencial en la aparición de la fiebre, el dolor y la inflamación.

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 horas anteriores o en los 30 minutos posteriores a la dosificación de ácido acetilsalicílico de liberación

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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
El ibuprofeno administrado por vía oral se absorbe en el tracto gastrointestinal aproximadamente en un 80%. Los parámetros farmacocinéticos Cmáx y biodisponibilidad (AUC 0-∞), obtenidos en voluntarios sanos con la presente formulación, en forma de granulado oral de ibuprofeno (arginina), son similares a los publicados en la literatura para el ibuprofeno solo de igual dosis. El Tmáx, es de 21 minutos para el ibuprofeno (arginina) frente a 1,5 h del ibuprofeno solo.
La administración de ibuprofeno junto con alimentos retrasa el Tmax, aunque esto no tiene efectos sobre 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, con una fuerte unión a proteínas plasmáticas en torno al 99%.

Metabolismo
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 y se considera total al cabo de 24 horas. Un 10% aproximadamente se elimina de forma inalterada y un 90% se elimina en forma de metabolitos inactivos, principalmente como glucurónidos.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

La toxicidad tras la administración de dosis repetidas de ibuprofeno en experimentos con animales se manifestó principalmente en forma de lesiones y úlceras en el tracto gastrointestinal. Los estudios *in vitro* e *in vivo* no demostraron un potencial mutagénico para ibuprofeno. Asimismo, en estudios en ratas y ratones, no se detectó potencial carcinogénico.

El ibuprofeno inhibe la ovulación en conejos y altera la implantación en diversas especies animales (conejo, rata, ratón). Los estudios experimentales en ratas y conejos han demostrado que el ibuprofeno atraviesa la placenta. A dosis tóxicas para la madre se observó un aumento de la incidencia de malformaciones (por ejemplo, defectos del septo ventricular).

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

L-arginina

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

sacarina sódica
aspartamo (E951)
sacarosa
hidrogenocarbonato de sodio
aroma de menta
aroma de anís (contiene butil hidroxianisol (E 320))

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Sobres de papel/aluminio/polietileno con granulado. Envase con 30 sobres.

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 o se procederá a su devolución a la farmacia.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Zambon, S.A.U.
Maresme, 5. Polígono Can Bernades-Subirà
08130 Sta. Perpètua de Mogoda (Barcelona)
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

60514

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

Fecha primera Autorización: Diciembre 1994

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Agosto 2024

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios