

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Difenadol rapid 400 mg granulado para solución oral

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Composición cualitativa y cuantitativa

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

Excipiente(s) con efecto conocido

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

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Granulado para solución oral.

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

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Difenadol rapid está indicado en adultos y adolescentes a partir de 12 años (peso superior a 40 kg) en:

- Alivio sintomático de los dolores ocasionales leves o moderados.
- Estados febriles.

4.2. Posología y forma de administración

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

Posología

- Adultos y adolescentes a partir de 12 años: se tomará una dosis de 400 mg (1 sobre) cada 6-8 horas, si fuera necesario. No se tomarán más de 1200 mg (3 sobres) al cabo de 24 horas.

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

- Población pediátrica: no se recomienda el uso de este medicamento en niños ni en 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 este grupo de pacientes.

- Población de edad avanzada: la posología debe ser establecida por el médico, ya que cabe la posibilidad de que se necesite una reducción de la dosis habitual.
- Pacientes con insuficiencia renal, hepática o cardíaca: reducir la dosis (ver secciones 4.3 y 4.4).

El intervalo entre dosis no debe ser inferior a 4 horas (ver sección 4.4).

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.

Para pacientes con problemas digestivos, se recomienda tomar el medicamento con las comidas.

4.3. Contraindicaciones

- En pacientes con hipersensibilidad conocida al ibuprofeno, a otros AINEs o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- En pacientes que hayan experimentado 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.
- Úlcera péptica/hemorragia gastrointestinal activa o recidivante (dos o más episodios diferentes de ulceración o hemorragia comprobados).
- En pacientes con insuficiencia cardíaca grave (clase IV de la NYHA).
- En pacientes con 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 (véase 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 los medicamentos antiagregantes plaquetarios del tipo ácido acetilsalicílico (ver sección 4.5). Asimismo, se debe mantener cierta precaución en la administración concomitante de corticoides orales y de antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS).

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

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

Riesgos cardiovasculares y cerebrovasculares

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., \leq 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 ibuprofeno. 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 (SSJ) 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 con una deshidratación grave, por ejemplo debida a diarrea, ya que la deshidratación puede ser un factor desencadenante del desarrollo de una insuficiencia renal.

En general el uso habitual de analgésicos, especialmente la combinación de diferentes sustancias analgésicas, puede llevar a lesiones renales duraderas, con el riesgo de insuficiencia renal (nefropatía analgésica). Tienen un alto riesgo de sufrir esta reacción, los pacientes de edad avanzada y aquellos pacientes con insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca, disfunción hepática, aquellos que están siendo tratados con diuréticos o con IECA. Al interrumpir la terapia con AINEs normalmente se consigue el restablecimiento al estado de pre-tratamiento

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

Uso en pacientes de edad avanzada

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

Población pediátrica

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

Enmascaramiento de los síntomas de infecciones subyacentes

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

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, por lo que debe tenerse en cuenta en caso de administrarse el fármaco. (ver sección 4.8).

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

En 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 sección 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 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.

Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene 20 mg de aspartamo en cada sobre. El aspartamo contiene una fuente de fenilalanina que puede ser perjudicial en caso de padecer 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 glucosa. Los pacientes con problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.
Puede producir caries.

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

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

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

Se han notificado interacciones con los siguientes medicamentos:

- 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 (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.
- Metotrexato administrado a dosis de 15 mg/semana o superiores: si se administran AINEs y metotrexato dentro de un intervalo de 24 horas, puede producirse un aumento del nivel plasmático de metotrexato (al parecer, su aclaramiento renal puede verse reducido por efecto de los AINEs), con el consiguiente aumento del riesgo de toxicidad por metotrexato. Por ello, deberá evitarse el empleo de ibuprofeno en pacientes que reciban tratamiento con metotrexato a dosis elevadas.
- Metotrexato administrado a dosis bajas, inferiores a 15 mg/semana: el ibuprofeno aumenta los niveles de metotrexato. Cuando se emplee en combinación con metotrexato a dosis bajas, se vigilarán estrechamente los valores hemáticos del paciente, sobre todo durante las primeras semanas de administración simultánea. Será asimismo necesario aumentar la vigilancia en caso de deterioro de la función renal, por mínimo que sea, y en pacientes de edad avanzada, así como vigilar la función renal para prevenir una posible disminución del aclaramiento de metotrexato.
- Hidantoínas y sulfamidas: los efectos tóxicos de estas sustancias podrían verse aumentados. Durante el tratamiento simultáneo con ibuprofeno podrían verse aumentados los niveles plasmáticos de fenitoína.
- 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 sulfpirazona: 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.
 - 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. El empleo simultáneo de un AINE y un diurético puede aumentar el riesgo de neurotoxicidad, provocada por los AINEs, como consecuencia de una reducción del flujo sanguíneo renal. Como ocurre con otros AINEs, el tratamiento concomitante con diuréticos ahorradores de potasio podría ir asociado a un aumento de los niveles de potasio, por lo que es necesario vigilar los niveles plasmáticos de este ión.
 - 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.
 - Tacrolimus: El riesgo de toxicidad renal aumenta si ambos fármacos se administran conjuntamente.
 - Trombolíticos: Podrían aumentar el riesgo de hemorragia.
 - Zidovudina: puede aumentar el riesgo de toxicidad hematológica cuando los AINEs se administran con zidovudina. Existe un mayor riesgo de hemartrosis y hematomas en hemofílicos VIH (+) que reciben tratamiento concomitante con zidovudina e ibuprofeno.
 - Aminoglucósidos: los AINEs pueden disminuir la excreción de los aminoglucósidos.
 - 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 trimestre de la gestación

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.

Estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3).

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

2) Tercer trimestre de la gestación

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

Al feto, a:

- Toxicidad cardio-pulmonar (cierre prematuro/constricción del ductus arterioso e hipertensión pulmonar);
- Disfunción renal (véase más arriba);

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

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

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

Lactancia

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 se recomienda el uso de ibuprofeno durante la lactancia debido al riesgo potencial de inhibir la síntesis de prostaglandinas en el neonato.

Fertilidad

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

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

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

4.8. Reacciones adversas

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

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

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuencia				Frecuencia no conocida (No puede estimarse a partir de los datos disponibles)
	Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)	Muy raras ($< 1/10.000$)	
<i>Infecciones e infestaciones</i>				Exacerbación infecciones inflamatorias (fascitis necrotizante)	
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>			Anemia aplásica	Anemia, Leucopenia, Trombocitopenia, Pancitopenia, Agranulocitosis, Prolongación del tiempo de sangrado	
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>		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
<i>Trastornos psiquiátricos</i>		Insomnio, Ansiedad, Intranquilidad	Reacción psicótica, Nerviosismo, Irritabilidad, Depresión, Confusión, Desorientación		
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Fatiga, Somnolencia, Cefalea, Mareo	Insomnio, Excitación, Irritabilidad	Parestesia	Meningitis aséptica	

<i>Trastornos oculares</i>		Alteraciones visuales	Ambliopía tóxica reversible		Papiledema
<i>Trastornos del oído y del laberinto</i>	Vértigo	Acúfenos	Trastornos auditivos		
<i>Trastornos cardiacos</i>				Palpitaciones, Insuficiencia cardiaca	Fallo cardiaco Síndrome de Kounis
<i>Trastornos vasculares</i>				Hipertensión arterial	Trombosis arterial
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>		Asma, Exacerbación del asma, Broncoespasmo, Disnea			Irritación de garganta
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	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
<i>Trastornos hepatobiliares</i>			Lesión hepática, Anomalías de la función hepática, Hepatitis, Ictericia		
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	Erupción cutánea	Angioedema, Urticaria, Prurito, Púrpura	Reacción anafiláctica	Reacciones cutáneas adversas graves (RCAG) (incluido el eritema multiforme, la dermatitis exfoliativa,, el Síndrome Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica. Infecciones cutáneas graves, Complicaciones en tejido blando durante la	Reacciones de fotosensibilización, Agravamiento de reacciones cutáneas, Reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome DRESS, por sus siglas en inglés). Pustulosis exantemática

				varicela,	generalizada aguda (PEGA).
<i>Trastornos renales y urinarios</i>			Hematuria	Edema, Necrosis papilar, Aumento del ácido úrico sérico, Nefritis intersticial, Síndrome nefrótico e insuficiencia renal	
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>				Exacerbación de inflamación asociada a infección	Edema
<i>Exploraciones complementarias</i>			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 tromboticos arteriales (por ejemplo, infarto de miocardio o ictus) (ver sección 4.4).

Población pediátrica

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: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

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

La aparición de los síntomas por sobredosis se produce habitualmente en un plazo de 4 horas. Los síntomas 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, puede producirse 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 farmacoterapéutico: antiinflamatorios y antirreumáticos no esteroideos. Derivados del ácido propiónico: ibuprofeno. 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 de 400 mg en las 8 h anteriores o en los 30 minutos posteriores a la dosificación de ácido acetilsalicílico de liberación inmediata (81 mg), se redujo el efecto del ácido acetilsalicílico sobre la formación de tromboxano o la agregación plaquetaria. Aunque hay ciertas dudas respecto a la extrapolación de estos datos a la situación clínica, la posibilidad de que el uso habitual a largo plazo de ibuprofeno pueda reducir el efecto cardioprotector de dosis bajas de ácido acetilsalicílico no puede excluirse. Se considera que es probable que no haya un efecto clínicamente relevante con el uso ocasional del ibuprofeno (ver sección 4.5).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

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

Absorción

Ibuprofeno administrado por vía oral se absorbe en el tracto gastrointestinal aproximadamente en un 80%. Los parámetros farmacocinéticos $C_{máx}$ y biodisponibilidad ($AUC_{0-\infty}$), 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 $T_{máx}$, es de 21 minutos para la solución ibuprofeno (arginina) frente a 1,5 h del ibuprofeno solo en comprimidos de liberación inmediata. La administración de ibuprofeno junto con alimentos retrasa el T_{max} , 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 o Biotransformación

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

Eliminación

La eliminación de ibuprofeno tiene lugar principalmente a nivel renal 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

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

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Arginina

Aspartamo (E-951)

Sacarosa

Hidrogenocarbonato de sodio

Sacarina de sodio

Laurilsulfato de sodio

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

Agua purificada

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

2 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

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

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

LABORATORIOS NORMON, S.A.

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

74559

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

Fecha de la primera autorización: 10 agosto 2011

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Enero 2024