

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Difenadol 400 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

[]

Cada comprimido contiene 400 mg de ibuprofeno.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

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

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

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

Tratamiento sintomático a corto plazo de:

- dolor leve a moderado
- fiebre

4.2. Posología y forma de administración

Posología

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

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

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

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

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

El paciente debe ser monitorizado regularmente por sangrado gastrointestinal durante la terapia con AINEs.

Si la función renal o hepática está alterada, la dosis debe evaluarse individualmente.

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

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

Población pediátrica

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

Forma de administración

Vía oral.

Tome ibuprofeno con un vaso de agua.

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

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

4.3. Contraindicaciones

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

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

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

- Lupus eritematoso sistémico (LES) o enfermedad mixta del tejido conectivo - mayor riesgo de meningitis aséptica (ver sección 4.8).
- Trastornos congénitos del metabolismo de la porfirina (por ejemplo, porfiria aguda intermitente).
- Insuficiencia renal leve a moderada.
- Insuficiencia hepática leve a moderada.
- Directamente después de una cirugía mayor.
- En pacientes que reaccionan alérgicamente a otras sustancias, también existe un mayor riesgo de que se produzcan reacciones de hipersensibilidad al usar ibuprofeno.
- En pacientes que padecen rinitis alérgica (fiebre del heno), pólipos nasales o trastornos respiratorios obstructivos crónicos, ya que existe un mayor riesgo de que se produzcan reacciones alérgicas. Estos pueden presentarse como ataques de asma (el llamado asma analgésico), edema de Quincke o urticaria.
- Deshidratación.

Riesgos gastrointestinales

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

Pacientes de edad avanzada

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

Sangrado gastrointestinal, úlceras y perforación

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

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

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

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

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

Riesgos cardiovasculares y cerebrovasculares

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

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

Los pacientes con hipertensión no controlada, insuficiencia 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 (2.400 mg/día).

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

Reacciones cutáneas graves

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

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

Enmascaramiento de los síntomas de infecciones subyacentes

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

Otra información

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

Ibuprofeno puede inhibir temporalmente la función agregante plaquetaria (agregación de trombocitos). Por

lo tanto, se debe monitorizar con precaución a pacientes con trastornos plaquetarios.

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

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

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

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

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

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

Población pediátrica

Existe un riesgo de insuficiencia renal en adolescentes con deshidratación.

Este medicamento contiene sodio

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

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

Otros AINE, incluidos los salicilatos

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

Inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2

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

Ácido acetilsalicílico

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

Datos experimentales sugieren que ibuprofeno puede inhibir de forma competitiva el efecto de dosis bajas de ácido acetilsalicílico sobre la agregación plaquetaria cuando se administran de forma concomitante. Aunque hay ciertas dudas respecto a la extrapolación de estos datos a la situación clínica, la posibilidad de

que el uso habitual a largo plazo de ibuprofeno pueda reducir el efecto cardioprotector de dosis bajas de ácido acetilsalicílico no puede excluirse. Se considera que es probable que no haya un efecto clínicamente relevante con el uso ocasional de ibuprofeno (ver sección 5.1).

Digoxina, fenitoína, litio

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

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

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

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

Corticosteroides

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

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)

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

Metotrexato

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

Ciclosporina

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

Anticoagulantes

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

Sulfonilureas

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

Aminoglucósidos

Los AINEs pueden disminuir la excreción de los aminoglucósidos.

Tacrolimus

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

Zidovudina

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

Probenecid y sulfpirazona

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

Antibióticos quinolonas

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

Colestiramina

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

Inhibidores de CYP2C9

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

Ginkgo biloba

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

Mifepristona

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

Ritonavir

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

Alcohol, bifosfonatos y oxipentifilina (pentoxifilina)

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

Baclofeno

Toxicidad elevada por baclofeno.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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

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

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 arteriosus tras el tratamiento en el segundo trimestre, la mayoría de los cuales se resolvieron tras el 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 ibuprofeno una mujer que intenta quedarse embarazada, o durante el primer y segundo trimestres de la gestación, la dosis y la duración del tratamiento deben reducirse lo máximo posible. Se debe considerar llevar a cabo un control prenatal de oligohidramnios y de la constricción del ductus arteriosus después de la exposición a ibuprofeno 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 arteriosus.

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

- Toxicidad cardio-pulmonar (cierre prematuro/constricción del ductus arteriosus e hipertensión pulmonar);
- Disfunción renal, que puede progresar a fallo renal con oligohidramnios (véase más arriba).

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

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

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

Lactancia

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

el uso/ingesta prolongada de dosis más altas, se debe considerar la interrupción de la lactancia.

Fertilidad

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

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

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

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

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

4.8. Reacciones adversas

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

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

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

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

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

Las reacciones adversas posiblemente relacionadas con ibuprofeno se presentan por clase de órgano o sistema y frecuencia según la siguiente clasificación: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$, $< 1/10$),

poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

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

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

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

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

4.9. Sobredosis

Síntomas de sobredosis

Toxicidad

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

Síntomas

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

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

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

Medidas terapéuticas en sobredosis

No existe un antídoto específico.

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

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

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

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

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico:

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

Código ATC: M01AE01

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

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

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

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

Distribución

La unión a proteínas plasmáticas es aproximadamente del 99%.

Biotransformación

Ibuprofeno es metabolizado en el hígado por hidroxilación y carboxilación.

Eliminación

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

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:

Celulosa microcristalina

Fosfato de calcio

Croscarmelosa sódica

Povidona

Hipromelosa

Talco

Ácido esteárico

Recubrimiento:

Hipromelosa

Dióxido de titanio (E-171)

Macrogol

Talco

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

2 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blíster de Aluminio/PVC.

Envases de 12 o 20 comprimidos recubiertos con película.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

88314

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

Noviembre 2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Mayo 2023

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