

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Dalsydol 400 mg suspensión oral

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

#### Composición cualitativa y cuantitativa

Cada sobre (10 ml) contiene:

Ibuprofeno..... 400 mg

#### Excipiente(s) con efecto conocido

Cada sobre con 10 ml de suspensión oral contiene 5 g de maltitol líquido (E-965), 10 mg de benzoato de sodio (E-211) y 57,94 mg (2,5 mmol) de sodio.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Suspensión oral en sobres.

Suspensión oral de color blanco con sabor a fresa.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

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

Alivio sintomático de los dolores ocasionales leves o moderados.

Estados febriles.

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

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

La dosis recomendada es:

Adultos y adolescentes (con más de 40 kg de peso) a partir de 12 años: se tomará un sobre (400 mg) cada 4 a 6 horas, si fuera necesario. No se tomarán más de 1.200 mg de ibuprofeno (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, debe consultarse al médico que 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 ya que la dosis de ibuprofeno que contiene no es adecuada para la posología recomendada en estos pacientes.

#### *Pacientes de edad avanzada (> 65 años):*

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

#### *Pacientes con insuficiencia renal, hepática o cardíaca:*

En pacientes con enfermedad leve o moderada debe reducirse la dosis inicial (ver sección 4.4). No se debe utilizar ibuprofeno en pacientes con insuficiencia renal, hepática o cardíaca grave (ver sección 4.3).

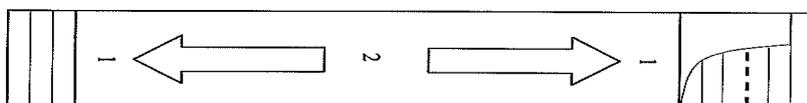
#### Forma de administración

Para administración oral.

Se puede tomar directamente del sobre o diluido en agua. En caso de molestias gastrointestinales se recomienda tomar el medicamento con las comidas.

#### *Instrucciones para la preparación antes de la utilización:*

Este medicamento es una suspensión. Se debe homogeneizar antes de su administración como se indica en la siguiente figura:



1 – Presionar con los dedos la parte superior e inferior del sobre varias veces.

2 – Presionar desde la parte superior e inferior y vice-versa durante un mínimo de 30 segundos.

#### **4.3. Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad al principio activo, a otros AINEs o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Pacientes que hayan experimentado crisis de asma, rinitis aguda, urticaria, edema angioneurótico u otras reacciones de tipo alérgico tras haber utilizado sustancias de acción similar (p. ej. Ácido acetilsalicílico u otros AINEs).
- Antecedentes de hemorragia gastrointestinal o perforación relacionados con tratamientos anteriores con AINE. Úlcera péptica/hemorragia gastrointestinal activa o recidivante (dos o más episodios diferentes de ulceración o hemorragia comprobados).
- Insuficiencia cardíaca grave (clase IV de la NYHA).
- Pacientes con insuficiencia renal grave (filtración glomerular inferior a 30 ml/min).
- Pacientes con insuficiencia hepática grave.
- Pacientes con enfermedades que supongan una tendencia incrementada al sangrado.
- Durante el último trimestre del embarazo (véase sección 4.6).
- Deshidratación grave (causada por vómitos, diarrea o ingesta de líquidos insuficiente).

#### **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.

#### Riesgos gastrointestinales

Hemorragias gastrointestinales, úlceras y perforaciones: durante el tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINE), entre los que se encuentra 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 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.e. misoprostol o inhibidores de la bomba de protones); dicho tratamiento combinado también debería considerarse en el caso de pacientes que precisen dosis bajas de ácido acetilsalicílico u otros medicamentos que puedan aumentar el riesgo gastrointestinal (ver a continuación y sección 4.5).

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

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

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

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).

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

#### Efectos cardiovasculares y cerebrovasculares

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

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

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

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

Se han notificado casos de síndrome de Kounis en pacientes tratados con Dalsydol. 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 exantémica 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).

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.

#### Reacciones alérgicas:

Se han observado muy raramente reacciones de hipersensibilidad aguda grave (por ejemplo shock anafiláctico). Se debe suspender el tratamiento cuando ocurran los primeros signos de reacción de hipersensibilidad después de tomar/administrar ibuprofeno e iniciarse las medidas terapéuticas necesarias, de acuerdo con los síntomas, por parte de personal especializado.

Se requiere precaución en pacientes que han padecido hipersensibilidad o reacciones alérgicas a otras sustancias, ya que podría aumentar el riesgo de reacciones de hipersensibilidad con ibuprofeno.

Se requiere precaución en pacientes que padecen alergia estacional, pólipos nasales o trastornos respiratorios obstructivos crónicos ya que existe un elevado riesgo de que les ocurran reacciones alérgicas. Estas reacciones pueden presentarse como ataques de asma, edema de Quincke o urticaria.

#### Insuficiencia renal y/o hepática:

Ibuprofeno debe ser utilizado con precaución en pacientes con enfermedad hepática o renal y especialmente durante el tratamiento simultáneo con diuréticos, ya que debe tenerse en cuenta que la inhibición de la síntesis 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.

Existe riesgo de insuficiencia renal en niños, adolescentes y pacientes de edad avanzada deshidratados.

En caso de deshidratación, debe asegurarse una ingesta suficiente de líquido. Debe tenerse especial precaución en niños con una deshidratación grave, por ejemplo debido 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, fallo cardíaco, insuficiencia hepática, o aquellos que están siendo tratados con diuréticos y antihipertensivos (IECA). Al interrumpir la terapia con AINEs normalmente se consigue el restablecimiento al estado de pre-tratamiento.

Como ocurre con otros AINEs, 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).

#### Enmascaramiento de los síntomas de infecciones subyacentes

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

### Pacientes de edad avanzada

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

### Otras precauciones

Se han comunicado algunos casos de meningitis aséptica con el uso de ibuprofeno en pacientes con lupus eritematoso sistémico. 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 deben tenerse en cuenta en caso de administrarse el medicamento (ver sección 4.8).

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

Los AINEs pueden enmascarar los síntomas de las infecciones.

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.

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.

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

### Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene 2,5 mmol (57,94 mg) de sodio por sobre, equivalente a 2,9% de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Este medicamento contiene maltitol líquido (E-965). Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene 10 mg de benzoato de sodio (E-211) en cada sobre. El benzoato de sodio puede aumentar el riesgo de ictericia en los recién nacidos (hasta de 4 semanas de edad).

### 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.

#### 4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

Se han notificado interacciones con los siguientes medicamentos:

- Anticoagulantes: los AINE pueden aumentar los efectos de los anticoagulantes tipo dicumarínico (ver sección 4.4).
- Antiagregantes plaquetarios: aumentan el riesgo de hemorragia gastrointestinal (ver sección 4.4). Los AINEs no deben combinarse con ticlopidina debido al riesgo de un efecto aditivo en la inhibición de la función plaquetaria.
- Ácido acetilsalicílico: en general, no se recomienda la administración concomitante de ibuprofeno y ácido acetilsalicílico debido a la posibilidad de que aumenten los efectos adversos.  
Datos experimentales sugieren que ibuprofeno puede inhibir de forma competitiva el efecto de dosis bajas de ácido acetilsalicílico sobre la agregación plaquetaria cuando se administra de forma concomitante. Aunque hay ciertas dudas respecto a la extrapolación de estos datos a la situación clínica, la posibilidad de que el uso habitual a largo plazo de ibuprofeno pueda reducir el efecto cardioprotector de dosis bajas de ácido acetilsalicílico no puede excluirse. Se considera que es probable que no haya un efecto clínicamente relevante con el uso ocasional de ibuprofeno (ver sección 5.1).
- Baclofeno: ibuprofeno puede producir potenciación de la toxicidad del baclofeno, por posible acumulación.
- 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 gastrointestinales (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.
- Hidantoínas (Fenitoína) y sulfamidas: durante el tratamiento simultáneo con ibuprofeno podrían verse aumentados los niveles plasmáticos. Los efectos tóxicos de estas sustancias podrían verse aumentados.
- Litio: los AINEs pueden incrementar los niveles plasmáticos de litio, posiblemente por reducción de su aclaramiento renal. Deberá evitarse su administración conjunta, a menos que se monitoricen los niveles de litio. Debe considerarse la posibilidad de reducir la dosis de litio.
- Mifepristona: los AINEs no deben administrarse en los 8-12 días posteriores a la administración de la mifepristona, ya que estos pueden reducir los efectos de la misma.
- Glucósidos cardiotónicos (digoxina): los AINEs pueden exacerbar la insuficiencia cardíaca, reducir la tasa de filtración glomerular y aumentar los niveles de los glucósidos cardiotónicos.
- 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 de edad avanzada, así como vigilar la función renal para prevenir una posible disminución del aclaramiento de metotrexato.
- 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 sulfínpirazona: podrían provocar un aumento de las concentraciones plasmáticas de ibuprofeno; esta interacción puede deberse a un mecanismo inhibitorio en el lugar donde se produce la secreción tubular renal y la glucuronoconjugación, y podría exigir ajustar la dosis de ibuprofeno.

- Quinolonas: se han notificado casos aislados de convulsiones que podrían haber sido causadas por el uso simultáneo de quinolonas y ciertos AINEs.
- Resinas de intercambio iónico: la administración de ibuprofeno con resinas de intercambio iónico (colestiramina) produce disminución de la absorción de ibuprofeno con posible disminución de su efecto, por fijación del fármaco a los puntos aniónicos de la resina.
- Tiazidas, sustancias relacionadas con las tiazidas, diuréticos del asa y diuréticos ahorradores de potasio: los AINEs pueden contrarrestar el efecto diurético de estos fármacos. El empleo simultáneo de un AINE y un diurético puede aumentar el riesgo de insuficiencia renal como consecuencia de una reducción del flujo sanguíneo renal. Como ocurre con otros AINEs, el tratamiento concomitante con diuréticos ahorradores de potasio podría ir asociado a un aumento de los niveles de potasio, por lo que es necesario vigilar los niveles plasmáticos de este ion.
- Sulfonilureas: los AINEs podrían potenciar el efecto hipoglucemiante de las sulfonilureas, por desplazamiento de su unión a proteínas plasmáticas.
- Tacrina: la administración de ibuprofeno conjuntamente con tacrina produce potenciación de la toxicidad de la tacrina, con episodios de delirio, por posible desplazamiento de su unión a proteínas plasmáticas.
- Ciclosporina, tacrolimus: su administración simultánea con AINEs puede aumentar el riesgo de nefrotoxicidad debido a la reducción de la síntesis renal de prostaglandinas. En caso de administrarse concomitantemente, deberá vigilarse estrechamente la función renal.
- Antihipertensivos (incluidos los inhibidores de la ECA, los betabloqueantes y antagonistas de angiotensina II): los diuréticos e inhibidores de la ECA pueden aumentar la nefrotoxicidad de los AINEs. Los AINEs pueden reducir el efecto de los diuréticos y antihipertensivos, incluidos inhibidores de la ECA y beta bloqueantes. En pacientes con deterioro de la función renal (pacientes deshidratados o pacientes de edad avanzada con la función renal disminuida), el uso concomitante de inhibidor de la ECA y antagonista de angiotensina II con un inhibidor de la ciclooxigenasa puede llevar a un empeoramiento de la función renal y provocar fallo renal. Esto normalmente es reversible. Tales combinaciones deben utilizarse con precaución, especialmente en pacientes de edad avanzada. Se debe indicar a los pacientes que beban suficiente líquido y monitoricen de forma periódica los valores renales inmediatamente tras el inicio de la terapia combinada. El uso concomitante de ibuprofeno y diuréticos ahorradores de potasio o inhibidores de la ECA pueden provocar hiperpotasemia. Se recomienda una monitorización cuidadosa de los niveles de potasio.
- Captopril: los estudios experimentales indican que ibuprofeno contrarresta el aumento de la excreción de sodio de captopril.
- Trombolíticos: pueden aumentar el riesgo de hemorragia.
- Zidovudina: puede aumentar el riesgo de toxicidad sobre los hematíes a través de los efectos sobre los reticulocitos, apareciendo anemia grave una semana después del inicio de la administración del AINE. Durante el tratamiento simultáneo con AINEs deberían vigilarse los valores hemáticos, sobre todo al inicio del tratamiento.
- Aminoglucósidos: los AINEs pueden disminuir la excreción de los aminoglucósidos.
- Inhibidores de CYP2C9 (voriconazol o fluconazol): la administración concomitante de ibuprofeno con inhibidores de CYP2C9 pueden aumentar la exposición de ibuprofeno (sustrato CYP2C9). En un estudio con voriconazol y fluconazol (inhibidores CYP2C9), se ha observado un aumento de la exposición de S(+)-ibuprofeno de un 80-100%. Se debe considerar reducir la dosis de ibuprofeno cuando se administra de forma concomitante con inhibidores potentes de CYP2C9, particularmente cuando se administran altas dosis de ibuprofeno con voriconazol o fluconazol.
- Extractos de hierbas: Ginkgo biloba puede potenciar el riesgo de hemorragia con los AINEs.
- Alimentos: la administración de ibuprofeno junto con alimentos retrasa la velocidad de absorción (ver apartado 5.2 Propiedades farmacocinéticas).
- 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. Mediante el uso concomitante de alcohol, pueden incrementarse los efectos adversos relacionados con el uso de los AINEs, especialmente los que se refieren al tracto gastrointestinal o el sistema nervioso central (ver secciones 4.4 y 4.8).

## 4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

### Embarazo

#### 1) Primer y segundo trimestre 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 cardíacas y gastrosquisis tras el uso de un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas en etapas tempranas de la gestación. El riesgo absoluto de malformaciones cardíacas 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 mostrado 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 conducto arterioso 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 embarazo, no debe administrarse ibuprofeno a menos que sea claramente necesario. Si Dalsydol se usa en mujeres que desean quedarse embarazadas, o durante el primer o segundo trimestre del embarazo, la dosis debe ser lo más baja posible y el tratamiento lo más corto posible.

Se debe considerar llevar a cabo un control prenatal de oligohidramnios y de constricción del conducto arterioso después de la exposición a ibuprofeno durante varios días desde la semana gestacional 20 en adelante. El tratamiento con Dalsydol deberá interrumpirse en caso de encontrarse oligohidramnios o constricción del conducto arterioso.

#### 2) Tercer trimestre de la gestación

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

- Toxicidad cardio-pulmonar (constricción / cierre prematuro del conducto arterioso e hipertensión pulmonar).
- Disfunción renal (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 un parto retrasado o prolongado. En consecuencia, Dalsydol está contraindicado durante el tercer trimestre de embarazo (ver sección 4.3. y 5.3).

### Lactancia

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

## Fertilidad

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

### **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

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. Este efecto se potencia con el consumo simultáneo de alcohol.

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

### **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, estreñimiento, 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, como mínimo relacionadas con ibuprofeno, se presentan por clase de órgano o sistema y frecuencia según la siguiente clasificación MedDRA: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), 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 ( $< 1/10.000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las frecuencias que se muestran a continuación, se refieren al uso a corto plazo de dosis máximas diarias de máximo 1200 mg de ibuprofeno oral:

<b>Clase de órgano o sistema</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Efecto adverso</b>
Infecciones e infestaciones <sup>1</sup>	Poco frecuente	Rinitis
	Raros	Meningitis aséptica (ver sección 4.4).
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Raros	Trombocitopenia, leucopenia, neutropenia, agranulocitosis, anemia aplásica y anemia hemolítica. Los primeros síntomas son: fiebre, dolor de garganta, úlceras superficiales en boca, síntomas pseudogripales, cansancio extremo, sangrado y hematomas de causa desconocida.
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Hipersensibilidad <sup>2</sup> .
	Raros	Reacción anafiláctica: los síntomas pueden ser hinchazón de cara, lengua y laringe, disnea, taquicardia, hipotensión

		(anafilaxis, angioedema o shock grave).
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuentes	Insomnio, ansiedad
	Raros	Depresión, confusión o desorientación.
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Mareo, cefalea.
	Poco frecuente	Parestesia, somnolencia.
	Raros	Neuritis óptica
Trastornos oculares	Poco frecuentes	Alteraciones visuales.
	Raros	Ambliopía tóxica reversible.
Trastornos del oído y del laberinto	Poco Frecuentes	Trastornos auditivos..
	Raros	Vértigo , Acúfenos.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco Frecuentes	Asma, broncoespasmo, disnea
Trastornos cardíacos <sup>3</sup>	Muy raros	Insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio ( <i>ver sección 4.4</i> )
	No conocida	Síndrome de Kounis
Trastornos vasculares <sup>4</sup>	Muy raros	Hipertensión
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Dispepsia, diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal, flatulencia, estreñimiento, melena, hematemesis, hemorragia gastrointestinal
	Poco frecuente	Gastritis, úlcera duodenal úlcera gástrica, úlcera bucal, perforación gastrointestinal.
	Muy raros	Pancreatitis.
	Desconocido	Exacerbación de la Colitis, Enfermedad de Crohn
Trastornos hepatobiliares	Poco frecuente	Hepatitis, ictericia, anomalías de la función hepática
	Raros	Lesión hepática,
	Muy raros	Insuficiencia hepática.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Erupción cutánea, urticaria, prurito, púrpura (incluida la púrpura alérgica), reacción de fotosensibilidad.
	Muy raros	Reacciones cutáneas adversas graves (RCAG) (incluido el eritema multiforme, la dermatitis exfoliativa, el síndrome de Steven-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica).Excepcionalmente pueden tener lugar infecciones cutáneas graves y complicaciones en tejido blando durante la varicela (ver también “infecciones e infestaciones” y sección 4.4)
	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	Poco frecuentes	Nefritis intersticial, síndrome nefrótico e insuficiencia renal, fallo renal agudo, necrosis papilar (especialmente en uso prolongado) asociado a un aumento de urea.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuente	Fatiga
	Raros	Edema

<sup>1</sup>Infecciones e infestaciones: Se ha descrito exacerbación de inflamaciones relacionadas con infecciones (por ejemplo, desarrollo de fascitis necrotizante) coincidiendo con el uso de AINEs. Si existen signos de infección o estos empeoran durante el uso de ibuprofeno, se recomienda acudir al médico cuanto antes.

<sup>2</sup>Hipersensibilidad: se han observado reacciones de hipersensibilidad tras el tratamiento con AINEs. Esto puede consistir en (a) una reacción alérgica no específica y anafilaxia, (b) reactividad del tracto respiratorio como asma, asma agravado, broncoespasmo o disnea, o (c) varias alteraciones de la piel, incluyendo erupciones de varios tipos, prurito, urticaria, purpura, angioedema y, muy raramente eritema multiforme y dermatosis (incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson, necrosis tóxica epidérmica)

<sup>3,4</sup>Trastornos cardiacos y vasculares: Estudios clínicos sugieren que el uso de ibuprofeno, especialmente a 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 apartado 4.4).

#### 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](http://www.notificaRAM.es)

## 4.9. Sobredosis

La mayoría de los casos de sobredosis han sido asintomáticos. 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 significativas de ibuprofeno han manifestado síntomas dentro de las 4 a 6 horas siguientes.

Los síntomas notificados más frecuentemente en casos de sobredosis incluyen dolor abdominal, náuseas, vómitos, letargia, somnolencia.

Los efectos sobre el Sistema Nervioso Central (SNC) incluyeron cefalea, tinnitus, mareos, convulsiones, pérdida de consciencia y ataxia. También en raras ocasiones se han notificado casos de nistagmus, acidosis metabólica, 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.

El uso prolongado a dosis superiores a las recomendadas o en casos de sobredosis, puede provocar acidosis tubular e hipopotasemia.

### Medida terapéutica en caso de sobredosis

El tratamiento es sintomático y no se dispone de antídoto específico. Para cantidades que no es probable que produzcan síntomas (menos de 100 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.

Para obtener información más actualizada, contacte con el Instituto Nacional de Toxicología.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Anti-inflamatorios no esteroideos. Derivados del ácido propiónico. Código ATC: M01AE01

Ibuprofeno es un compuesto no esteroideo 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 acetil salicílico 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 de 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%. Las concentraciones plasmáticas máximas (C<sub>max</sub>) se alcanzan (t<sub>max</sub>) 1-2 horas después de su administración.

La administración de ibuprofeno junto con alimentos retrasa el T<sub>max</sub> (de  $\pm 2$  h en ayunas a  $\pm 3$  h después de tomar alimentos), 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 entorno al 99%. Su semivida plasmática es de unas 2 horas. Difunde bien y pasa a líquido sinovial, atraviesa la barrera placentaria y alcanza concentraciones muy bajas en la leche materna.

### Metabolismo o Biotransformación

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

### Eliminación

La eliminación de ibuprofeno tiene lugar principalmente a nivel renal y se considera de entre el 70 - 90% al cabo de 24 horas. Un 10% aproximadamente se elimina como ibuprofeno libre o conjugado con glucurónico y un 90% se elimina en forma de metabolitos inactivos, principalmente como glucurónidos.

### *Poblaciones especiales*

#### Pacientes de edad avanzada

En caso de no haber deterioro renal solo hay pequeñas diferencias clínicamente insignificantes en el perfil farmacocinético y la excreción urinaria entre adultos jóvenes y pacientes de edad avanzada.

#### Niños

La exposición sistémica tras la administración de una dosis terapéutica de ibuprofeno ajustada en función del peso (5 mg/kg a 10 mg/kg de peso corporal) en niños con edad igual o superior a 1 año, parece similar a la de adultos.

Los niños con edades entre 3 meses y 2,5 años parecen tener un mayor volumen de distribución (L/kg) y un mayor aclaramiento (L/kg/h) de ibuprofeno que los niños con edades entre 2,5 y 12 años.

#### Deterioro renal

En pacientes con deterioro renal moderado se ha notificado mayor fracción de (S)-ibuprofeno, valores superiores de área bajo la curva (AUC) para (S)-ibuprofeno, y mayor ratio enantiomérico (ABC) en comparación con pacientes sanos.

En los pacientes con enfermedad renal en fase terminal que reciben hemodiálisis, la fracción media libre de ibuprofeno es aproximadamente del 3% comparado con un 1% en voluntarios sanos. Un deterioro grave de la función renal puede provocar una acumulación de los metabolitos de ibuprofeno. Se desconoce la

significación de este efecto. Los metabolitos pueden eliminarse con hemodiálisis (ver sección 4.2, 4.3 y 4.4).

#### Deterioro hepático

La enfermedad hepática por alcohol con deterioro hepático moderado no altera significativamente los parámetros farmacocinéticos. En pacientes con cirrosis y deterioro hepático moderado (valores de la escala Child Pugh de 6-10) tratados con ibuprofeno racémico se ha observado una prolongación de 2 veces la semivida, y el ratio enantiomérico (AUC) (S/R) fue significativamente inferior en comparación con sujetos sanos lo que sugiere un deterioro de la inversión metabólica de (R)-ibuprofeno hacia la fracción activa del enantiómero (S) (ver sección 4.2, 4.3 y 4.4).

### **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 AINE.

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 (ver sección 4.6).

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

Benzoato de sodio (E-211)  
ácido cítrico anhidro  
citrato sódico (E-331)  
sacarina sódica (E-954)  
cloruro sódico  
hipromelosa  
goma xantana  
taumatina  
maltitol líquido (E-965)  
aroma de fresa  
glicerol (E-422)  
agua purificada

### **6.2. Incompatibilidades**

No se han descrito.

### **6.3. Periodo de validez**

3 años

### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

Conservar por debajo de 30°C

### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Sobres alargados monodosis (sticks), formados por un complejo de poliéster, aluminio, poliéster y polietileno en envases de 12 unidades y 20 unidades.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

#### **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Ninguna especial para su eliminación.

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**

Viatrix Healthcare Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart, Dublín 15  
Dublín  
Irlanda

#### **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

82402

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

Septiembre 2017

#### **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Octubre 2024