

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Dolalgial ibuprofeno/cafeína 400mg /100mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 400 mg de ibuprofeno y 100 mg de cafeína.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimido recubierto con película de color blanco, oblongo, de 17,8 mm × 8,6 mm de tamaño.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Dolalgial ibuprofeno/cafeína está indicado en adultos para el tratamiento sintomático ocasional del dolor agudo moderado, como dolor dental o dolor de cabeza (ver sección 5.1).

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Para el dolor agudo moderado se recomienda una única administración de 400 mg de ibuprofeno y 100 mg de cafeína. La administración puede repetirse después de 6-8 horas, sin exceder la dosis máxima diaria de 1.200 mg de ibuprofeno y 300 mg de cafeína. La duración del tratamiento no debe superar los 3 días.

El uso de este medicamento no se recomienda en las afecciones que cursan con dolor leve ni cuando la duración del tratamiento sea superior a 3 días. Se debe considerar el tratamiento con un principio activo a la dosis mínima eficaz, p. ej. ibuprofeno 200 mg.

Para uso exclusivo ocasional.

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

Se recomienda que los pacientes con sensibilidad estomacal tomen el comprimido junto con alimentos.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se han realizado estudios clínicos en pacientes de edad avanzada y, por tanto, no se pueden hacer recomendaciones especiales en cuanto a la dosis. Dado que los pacientes de edad avanzada presentan un

mayor riesgo de sufrir reacciones adversas a los AINE o a la cafeína (ver sección 4.4), se recomienda una supervisión especialmente estrecha de estos pacientes.

Alteración renal

No se requiere ningún ajuste de la dosis en pacientes con alteración de la función renal de leve a moderado, sin embargo, debe actuarse con precaución (ver sección 4.4). (En el caso de pacientes con insuficiencia renal grave, ver sección 4.3).

Alteración hepática

No se requiere ningún ajuste de la dosis en pacientes con alteración de la función hepática de leve a moderada, sin embargo, debe actuarse con precaución (ver sección 4.4). (En el caso de pacientes con disfunción hepática grave, ver sección 4.3).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de este medicamento en niños y adolescentes menores de 18 años (ver sección 4.3). No existen datos disponibles.

Forma de administración

Vía oral.

El comprimido se debe tragar entero con un vaso de agua.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Antecedentes de reacciones de hipersensibilidad (p. ej., broncoespasmo, asma, rinitis, angioedema o urticaria) asociados a la ingesta de ácido acetilsalicílico u otros antiinflamatorios no esteroideos (AINE).
- Trastornos hematopoyéticos idiopáticos.
- Úlcera péptica/sangrado activos o antecedentes de úlcera péptica/sangrado existentes o recurrentes (dos o más episodios diferentes de úlcera o sangrado demostrados).
- Antecedentes de sangrado o perforación gastrointestinal asociada a un tratamiento anterior con AINE.
- Sangrado cerebrovascular u otro sangrado activo.
- Insuficiencia cardíaca (NYHA clase IV) grave.
- Insuficiencia hepática grave, fallo renal grave.
- Tercer trimestre del embarazo (ver sección 4.6).

Deshidratación grave (causada por vómitos, diarrea o aporte hídrico insuficiente).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Las reacciones adversas se pueden minimizar utilizando la dosis mínima eficaz durante el menor tiempo posible necesario para aliviar los síntomas (ver riesgos cardiovasculares y gastrointestinales a continuación).

Es preciso tener precaución en los pacientes con determinadas afecciones que podrían verse agravadas:

- lupus eritematoso sistémico y enfermedad mixta del tejido conjuntivo: aumento del riesgo de meningitis aséptica (ver sección 4.8).
- trastorno congénito del metabolismo de la porfirina (p. ej., porfiria intermitente aguda).
- trastornos gastrointestinales y enfermedad inflamatoria intestinal crónica (p. ej., colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn) (ver sección 4.8).
- hipertensión y/o alteración cardíaca, ya que la función renal puede empeorar (ver sección 4.8).
- alteración renal (ver sección 4.8).
- disfunción hepática (ver sección 4.8).

- directamente después de una intervención de cirugía mayor.
- en pacientes con una disposición alérgica a otras sustancias, ya que pueden ser propensos a padecer reacciones de hipersensibilidad también al ibuprofeno.
- en pacientes con rinitis alérgica estacional, pólipos nasales o trastornos respiratorios obstructivos crónicos, ya que presentan un mayor riesgo de reacciones alérgicas. Dichas reacciones pueden presentarse como crisis asmáticas (el denominado síndrome de asma por analgésicos), edema de Quincke o urticaria.

Efectos gastrointestinales (GI)

El uso de este medicamento con comitadamente con AINE, incluidos los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2, aumenta el riesgo de reacciones adversas (ver sección 4.5) y debe evitarse.

Se han notificado casos de sangrado, úlcera o perforación gastrointestinales (GI), potencialmente mortales, con todos los AINE en cualquier momento durante el tratamiento, con o sin síntomas de advertencia o antecedentes de acontecimientos GI.

Si un paciente en tratamiento con ibuprofeno presenta un sangrado o una úlcera GI, se recomienda retirar el tratamiento.

En los pacientes con antecedentes de úlcera, especialmente si se complica con sangrado o perforación, y en los pacientes de edad avanzada, el riesgo de sangrado, úlcera o perforación GI es mayor a medida que aumenta la dosis de AINE. Estos pacientes deben comenzar el tratamiento con la menor dosis disponible. Debe contemplarse el tratamiento combinado con medicamentos protectores (p. ej., misoprostol o inhibidores de la bomba de protones) para estos pacientes, así como para los pacientes que precisen el uso simultáneo de ácido acetilsalicílico en dosis bajas u otros medicamentos que puedan aumentar el riesgo GI (ver sección 4.5).

Se debe indicar al paciente que deje de tomar el medicamento y consulte a un médico de inmediato en caso de producirse dolor intenso en la parte alta del abdomen, melenas o hematemesis. Se debe aconsejar a los pacientes con antecedentes de toxicidad GI, sobre todo a los de edad avanzada, que notifiquen cualquier síntoma abdominal inusual (especialmente sangrado GI), en particular en las fases iniciales del tratamiento.

Se recomienda precaución en los pacientes que reciban simultáneamente medicamentos que puedan aumentar el riesgo de úlcera o sangrado, por ejemplo, corticoesteroides orales, anticoagulantes como warfarina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o antiagregantes plaquetarios como ácido acetilsalicílico (ver sección 4.5).

Los AINE se deben administrar con cautela a los pacientes con antecedentes de enfermedad GI (p. ej., colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn), ya que ésta puede exacerbarse (ver sección 4.8).

Reacciones cutáneas

En muy raras ocasiones, se han notificado reacciones cutáneas graves asociadas al uso de AINE, algunas de ellas mortales, como dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrolisis epidérmica tóxica (ver sección 4.8). El mayor riesgo de que los pacientes sufran estas reacciones parece darse al comienzo del tratamiento y, en la mayoría de los casos, la reacción ocurre en el primer mes de tratamiento. En relación a los medicamentos conteniendo ibuprofeno, se ha notificado pustulosis exantemática generalizada aguda. Ante la primera aparición de erupción cutánea, lesiones en las mucosas o cualquier otro signo de hipersensibilidad, deberá interrumpirse el tratamiento.

En casos excepcionales, la varicela puede ir asociada a la aparición de complicaciones infecciosas graves de la piel y los tejidos blandos. Es aconsejable evitar el uso de ibuprofeno en caso de varicela.

Enmascaramiento de los síntomas de infecciones subyacentes

Dolalgial ibuprofeno/cafeína 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 Dolalgial ibuprofeno/cafeína para aliviar la fiebre o el dolor relacionado con una infección, se recomienda vigilar la infección. En entornos no hospitalarios, el paciente debe consultar a un médico si los síntomas persisten o empeoran.

Efectos cardiovasculares y cerebrovasculares

Se requiere precaución antes de iniciar el tratamiento en pacientes con antecedentes de hipertensión o insuficiencia cardiaca, ya que se han notificado casos de retención de líquidos, hipertensión y edema en relación con el tratamiento con AINE.

Estudios clínicos indican que el uso de ibuprofeno, especialmente a una dosis alta (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 indican que ibuprofeno en dosis bajas (p. ej., ≤ 1.200 mg/día) esté asociado a un aumento del riesgo de acontecimientos trombóticos arteriales.

Los pacientes con hipertensión no controlada, insuficiencia cardiaca congestiva (NYHA clase II-III), cardiopatía isquémica confirmada, enfermedad arterial periférica o enfermedad cerebrovascular, sólo deben recibir tratamiento con ibuprofeno tras una valoración minuciosa y se deben evitar las dosis altas (2.400 mg/día).

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

Hipersensibilidad

En muy raras ocasiones, se observan reacciones agudas graves de hipersensibilidad (p. ej., shock anafiláctico). Ante los primeros signos de reacción de hipersensibilidad (p. ej., edema facial, angioedema, disnea, taquicardia, caída de la presión arterial, shock anafiláctico) después de haber tomado este medicamento, deberá interrumpirse el tratamiento. Se debe aconsejar al paciente que solicite atención médica de inmediato.

Efectos en los parámetros hepáticos, renales y hemáticos

Ibuprofeno puede inhibir de manera temporal la función trombocítica (agregación plaquetaria). Por tanto, se debe vigilar estrechamente a los pacientes con trastornos plaquetarios.

En caso de tratamiento prolongado con ibuprofeno, también se deben hacer análisis periódicos de los parámetros hepáticos, renales y hemáticos. Los primeros signos de la aparición de trastornos hematopoyéticos son, entre otros, fiebre, dolor de garganta, heridas superficiales en la boca, síntomas de tipo gripal, astenia importante y sangrado de nariz y cutáneo.

En términos generales, el uso habitual de analgésicos, especialmente en combinación con varios principios activos para el alivio del dolor, puede provocar daño renal permanente con riesgo de fallo renal (nefropatía analgésica). Este riesgo puede aumentar con la pérdida de sales y la deshidratación asociadas al esfuerzo físico. Por tanto, dicho uso habitual debe evitarse.

Uso prolongado de analgésicos

El uso prolongado de cualquier tipo de analgésico para las cefaleas puede conllevar un empeoramiento. Si se observa o sospecha esta situación, se debe interrumpir el tratamiento. En pacientes con cefaleas frecuentes o diarias a pesar (o a causa) del uso habitual de medicamentos para la cefalea, se debe sospechar un diagnóstico de cefalea por abuso de medicamentos (CAM).

Consumo concomitante de alcohol

El uso concomitante de alcohol puede aumentar la incidencia de reacciones adversas asociadas al principio activo, en particular las que afectan al tracto digestivo o al sistema nervioso central, que pueden verse incrementadas por el uso de AINE.

Efectos oftálmicos

Si el paciente refiere trastornos oculares durante el tratamiento con ibuprofeno, se deberá interrumpir el tratamiento y remitir al paciente para una exploración oftalmológica.

Cafeína

Se debe evitar un consumo excesivo de cafeína (p. ej., café, té, alimentos, otros medicamentos y bebidas) mientras se toma este medicamento (ver sección 4.9).

Se deben extremar las precauciones al tomar cafeína en pacientes con hipertiroidismo (riesgo de efectos secundarios de la cafeína) o arritmias.

Poblaciones especiales

Los pacientes de edad avanzada presentan un mayor riesgo de sufrir reacciones adversas a los AINE, especialmente sangrado y perforación GI, que pueden ser mortales.

En las fases iniciales del tratamiento, es obligatorio hacer un seguimiento estrecho de la excreción de orina y de la función renal en pacientes con insuficiencia cardíaca, con insuficiencia renal o hepática crónicas, que reciben diuréticos, que presentan hipovolemia a consecuencia de una intervención de cirugía mayor y, sobre todo, en los pacientes de edad avanzada.

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

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Uso concomitante de ibuprofeno y:	Posibles efectos:
Otros AINE, incluidos los salicilatos:	La administración concomitante de varios AINE puede aumentar el riesgo de úlceras y sangrados gastrointestinales debido a un efecto sinérgico. Por tanto, debe evitarse el uso concomitante de ibuprofeno con otros AINE (ver sección 4.4).
Digoxina:	El uso concomitante de ibuprofeno con medicamentos conteniendo digoxina puede aumentar la concentración sérica de estos medicamentos. No es necesario verificar la concentración sérica de digoxina si se utiliza siguiendo las recomendaciones (uso máximo durante 3 días).
Corticoesteroides:	Los corticoesteroides pueden aumentar el riesgo de reacciones adversas, especialmente del tracto gastrointestinal (p. ej., úlceras o sangrados gastrointestinales) (ver sección 4.4).
Inhibidores plaquetarios:	Aumento del riesgo de sangrado gastrointestinal (ver sección 4.4).
Ácido acetilsalicílico:	Por lo general, no se recomienda la administración concomitante de ibuprofeno y ácido acetilsalicílico debido al posible aumento de las reacciones adversas. Datos experimentales indican que ibuprofeno puede inhibir de forma competitiva el efecto de las dosis bajas de ácido acetilsalicílico sobre la agregación plaquetaria cuando ambos se administran de forma concomitante. Aunque hay ciertas dudas respecto a la extrapolación de estos datos a la situación clínica, no puede descartarse la posibilidad de que el uso habitual de ibuprofeno a largo plazo reduzca el efecto cardioprotector de las

	dosis bajas de ácido acetilsalicílico. No se considera probable que el uso ocasional de ibuprofeno produzca un efecto clínicamente relevante (ver sección 5.1).
Anticoagulantes:	Los AINE pueden potenciar el efecto de los anticoagulantes (ver sección 4.4).
Fenitoína:	El uso concomitante de ibuprofeno con medicamentos que contienen fenitoína puede aumentar la concentración sérica de estos medicamentos. No es necesario verificar la concentración sérica de fenitoína si se utiliza siguiendo las recomendaciones (uso máximo durante 3 días).
Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS):	Aumento del riesgo de sangrado gastrointestinal (ver sección 4.4).
Litio:	El uso concomitante de ibuprofeno con medicamentos que contienen litio puede aumentar la concentración sérica de estos medicamentos. No es necesario verificar la concentración sérica de litio si se utiliza siguiendo las recomendaciones (máximo 3 días).
Probenecid y sulfinpirazona:	Los medicamentos que contienen probenecid o sulfinpirazona pueden retrasar la excreción del ibuprofeno.
Diuréticos, inhibidores de la ECA, betabloqueantes y antagonistas de la angiotensina-II:	Los AINE pueden reducir el efecto de los diuréticos y otros medicamentos antihipertensores. En algunos pacientes con disfunción renal (p. ej., pacientes deshidratados o pacientes de edad avanzada con insuficiencia renal), la administración simultánea de un inhibidor de la ECA, un betabloqueante o un antagonista de la angiotensina-II con medicamentos que inhiben la ciclooxigenasa puede empeorar aún más la función renal, incluso pudiendo llegar a provocar una insuficiencia renal aguda, que habitualmente es reversible. Por tanto, la combinación debe administrarse con precaución, especialmente en los pacientes de edad avanzada. Los pacientes deben estar debidamente hidratados y se debe valorar la posibilidad de supervisar la función renal tras iniciar el tratamiento concomitante y, a partir de entonces, de forma periódica.
Diuréticos ahorradores de potasio:	La administración concomitante de ibuprofeno con diuréticos ahorradores de potasio puede provocar hiperpotasemia. Se recomienda analizar el potasio en suero.
Metotrexato:	La administración de ibuprofeno en las 24 horas anteriores o posteriores a la administración de metotrexato puede incrementar la concentración de metotrexato y su efecto tóxico.
Ciclosporina:	El riesgo de daño renal debido a ciclosporina aumenta con la administración concomitante de ciertos antiinflamatorios no esteroideos. Este efecto también puede ser relevante en la combinación de ciclosporina e ibuprofeno.
Tacrólimus:	El riesgo de nefrotoxicidad aumenta si los dos medicamentos se administran de forma concomitante.
Zidovudina:	Hay pruebas de que existe un aumento del riesgo de hemartrosis y hematoma en los pacientes con hemofilia e infección por el VIH

	que reciben tratamiento simultáneo con zidovudina e ibuprofeno.
Sulfonilureas:	Estudios clínicos han mostrado interacciones entre antiinflamatorios no esteroideos y antidiabéticos (sulfonilureas). Aunque no se han descrito hasta la fecha interacciones entre ibuprofeno y las sulfonilureas, se recomienda comprobar los valores de glucemia como medida de precaución en caso de utilización concomitante.
Antibióticos quinolónicos:	Los datos en animales indican que los AINE pueden aumentar el riesgo de convulsiones asociado a los antibióticos quinolónicos. Los pacientes tratados con AINE y quinolonas pueden tener un mayor riesgo de convulsiones.
Inhibidores del CYP2C9:	La administración concomitante de ibuprofeno e inhibidores del CYP2C9 puede aumentar la exposición a ibuprofeno (sustrato del CYP2C9). En un estudio con voriconazol y fluconazol (inhibidores del CYP2C9) se mostró una exposición a S(+)-ibuprofeno entre un 80 y un 100 % mayor, aproximadamente. La reducción de la dosis de ibuprofeno se debe considerar cuando se administren de forma concomitante inhibidores potentes del CYP2C9, especialmente con ibuprofeno en dosis altas (2.400 mg/día) y voriconazol o fluconazol.
Mifepristona:	No deben utilizarse AINE durante 8-12 días después de la administración de mifepristona, ya que pueden reducir el efecto de esta.
Ginkgo biloba:	Puede aumentar el riesgo de sangrado.

Uso concomitante de cafeína y:	Posibles efectos:
Barbitúricos, antihistamínicos y otros medicamentos con efecto sedante:	La cafeína puede antagonizar el efecto sedante.
Barbitúricos y tabaco:	Estos aumentan el metabolismo hepático de la cafeína.
Simpaticomiméticos, tiroxina y otros fármacos con efecto taquicárdico:	La administración simultánea puede aumentar el efecto taquicárdico.
Anticonceptivos orales, cimetidina, fluvoxamina y disulfiram:	La administración simultánea reduce el metabolismo hepático de la cafeína.
Teofilina:	La cafeína reduce la excreción de teofilina.
Antibióticos quinolónicos:	La administración simultánea puede retrasar la eliminación de la cafeína.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

La inhibición de la síntesis de prostaglandinas puede afectar negativamente al embarazo o al desarrollo embrionario fetal. Los datos de estudios epidemiológicos suscitan inquietud por el aumento del riesgo de pérdida del feto, de malformaciones cardíacas y de gastrosquisis tras el uso de un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas al inicio de la gestación. El riesgo absoluto de malformación cardiovascular aumentó de

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 mostrado que la administración de un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas incrementa las pérdidas pre- y pos-implantación y la letalidad embrionaria. Además, se ha notificado una mayor incidencia de malformaciones diversas, incluidas las cardiovasculares, en animales que recibieron un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas durante la organogénesis.

A partir de la semana 20 de embarazo, el uso del medicamento puede causar oligohidramnios como consecuencia de la disfunción renal del feto. Esto puede ocurrir poco después de iniciar el tratamiento y suele ser reversible al suspenderlo. 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 la interrupción del tratamiento. Por lo tanto, durante el primer y el segundo trimestre del embarazo, no se recomienda administrar ibuprofeno a menos que sea claramente necesario. Si una mujer utiliza ibuprofeno mientras está intentando concebir o durante el primer o segundo trimestre del embarazo, la dosis debe ser la mínima posible y el tratamiento, lo más breve posible. Tras la exposición al ibuprofeno durante varios días a partir de la semana 20 de gestación, debe considerarse la posibilidad de realizar un seguimiento prenatal para detectar oligohidramnios y constricción del conducto arterioso. Si se detecta oligohidramnios o constricción del conducto arterioso, debe interrumpirse la administración del medicamento.

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

- toxicidad cardiopulmonar (constricción / cierre prematuro del conducto arterial e hipertensión pulmonar)
- disfunción renal, que puede progresar a fallo renal con oligohidramnios (ver arriba).

Y, al final del embarazo, pueden exponer a la madre y al neonato a lo siguiente:

- posible prolongación del tiempo de sangrado, un efecto antiagregante que puede darse incluso a dosis muy bajas.
- inhibición de las contracciones uterinas, con el correspondiente retraso o prolongación del parto.

Por tanto, este medicamento está contraindicado durante el tercer trimestre del embarazo (ver sección 4.3 y 5.3).

Hay pruebas de que el consumo prolongado de cantidades elevadas de cafeína puede provocar aborto espontáneo o parto prematuro en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción a dosis muy altas.

Lactancia

Ibuprofeno y sus metabolitos se excretan en la leche materna en concentraciones bajas. Sin embargo, por el momento no se han observado efectos nocivos en recién nacidos lactantes. Por tanto, para el tratamiento a corto plazo con la dosis recomendada (ver sección 4.2), generalmente no sería necesario interrumpir la lactancia.

La cafeína se excreta en la leche materna y puede influir en el estado y el comportamiento del recién nacido lactante. Se han notificado irritabilidad y patrones de sueño deficiente en recién nacidos lactantes. Este medicamento solo debe utilizarse en madres lactantes si es estrictamente necesario.

Fertilidad

Algunos datos indican que los medicamentos que inhiben la síntesis de prostaglandinas/ciclooxigenasa pueden alterar la fertilidad femenina a través de sus efectos sobre la ovulación. Este efecto es reversible en cuanto se retira el tratamiento.

Embarazo

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Debido a los posibles efectos adversos de las dosis altas del medicamento sobre el sistema nervioso central, como cansancio, mareos y alteraciones visuales, la capacidad de reacción y la capacidad para conducir y utilizar máquinas pueden verse afectadas en casos aislados. Estos efectos son más acusados si se ingiere alcohol.

4.8. Reacciones adversas

La lista de las siguientes reacciones adversas engloba todas las reacciones adversas que pueden producirse durante el tratamiento con ibuprofeno, incluidas aquellas producidas con el tratamiento en dosis altas y a largo plazo en pacientes con reumatismo.

Debe tenerse en cuenta que las siguientes reacciones adversas son predominantemente dependientes de la dosis y varían entre individuos.

Con los medicamentos que contienen ibuprofeno, las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia son de tipo gastrointestinal. Pueden producirse úlceras pépticas, perforación o sangrado GI, en ocasiones mortales, especialmente en pacientes de edad avanzada (ver sección 4.4). Se han notificado náuseas, vómitos, diarrea, flatulencia, estreñimiento, dispepsia, dolor abdominal, melenas, hematemesis, estomatitis ulcerosa y exacerbación de la colitis y de la enfermedad de Crohn (ver sección 4.4) tras la administración. Con menor frecuencia, se ha observado gastritis. En particular, el riesgo de sangrado gastrointestinal depende del intervalo de dosis y de la duración del tratamiento.

Se han notificado casos de edema, hipertensión e insuficiencia cardiaca en relación con el tratamiento con AINE.

Estudios clínicos indican que el uso de ibuprofeno, especialmente a una dosis alta (2.400 mg/día), puede estar asociado a un pequeño aumento del riesgo de acontecimientos tromboticos arteriales (por ejemplo, infarto de miocardio o ictus) (ver sección 4.4).

En un ensayo clínico en el que se investigó el efecto de Dolalgial sobre el dolor después de la extracción dental de varios molares, se describió una frecuencia de osteítis alveolar del 2,8 % y de estomatitis aftosa del 1,4 %.

Se debe informar a los pacientes de que deben dejar de tomar Dolalgial de inmediato y consultar a un médico si experimentan una reacción adversa grave al medicamento.

Las reacciones adversas citadas a continuación se clasifican mediante la siguiente convención: 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 ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación de órganos del sistema	Frecuencias	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Muy raras	Exacerbación de las inflamaciones por infección (p. ej. aparición de fascitis necrotizante) ² . Síntomas de meningitis aséptica (rigidez cervical, cefalea, náuseas, vómitos, fiebre o desorientación), especialmente en pacientes con enfermedades autoinmunitarias preexistentes (LES, enfermedad mixta del tejido conjuntivo) ² .
Trastornos de la	Muy raras	Trastornos hematopoyéticos (anemia, leucopenia,

sangre y del sistema linfático		trombocitopenia, pancitopenia, agranulocitosis) ² .
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Reacciones de hipersensibilidad con erupciones cutáneas y picor y crisis asmáticas (con caída de la presión arterial) ² .
	Muy raras	Reacciones de hipersensibilidad generalizadas graves, cuyos signos pueden ser edema facial, angioedema, disnea, taquicardia, caída de la presión arterial y shock anafiláctico ² .
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuentes	Reacciones psicóticas ^{1,2} .
	Muy raras	Depresión ² .
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Mareos ^{1,2} , insomnio ^{1,2,3} , cefalea ⁴ .
	Poco frecuentes	Trastornos del sistema nervioso central como agitación ² irritabilidad ² o cansancio ² .
	Frecuencia no conocida	Temblores ³ .
Trastornos oculares	Poco frecuentes	Alteraciones visuales ² . En este caso, se debe interrumpir el uso de Dolalgial y realizar una exploración oftalmológica.
Trastornos del oído y del laberinto	Raras	Acúfenos ² , pérdida de audición ²
Trastornos cardiacos	Poco frecuentes	Palpitaciones ^{1,2} .
	Muy raras	Insuficiencia cardiaca ² , infarto de miocardio ² .
	Frecuencia no conocida	Taquicardia ³ .
Trastornos vasculares	Muy raras	Hipertensión arterial ² , vasculitis.
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Síntomas gastrointestinales ^{2,3} como pirosis ² , dolor abdominal ² , náuseas ^{1,2} , vómitos ² , flatulencia ² , diarrea ² , estreñimiento ² , sangrado gastrointestinal menor que en raras ocasiones causa anemia ² .
	Poco frecuentes	Úlceras gastrointestinales que pueden cursar con sangrado o perforación; melenas, hematemesis, estomatitis ulcerosa, exacerbación de la colitis y de la enfermedad de Crohn, gastritis (ver sección 4.4) ² .
	Muy raras	Esofagitis ² , pancreatitis ² , estenosis intestinal en diafragma ² .
Trastornos hepatobiliares	Muy raras	Disfunción hepática, afectación hepática, especialmente con el tratamiento a largo plazo, insuficiencia hepática, hepatitis aguda ² .
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy raras	Reacciones ampollas como síndrome de Stevens-Johnson y necrolisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell), alopecia, infecciones cutáneas graves, complicaciones en tejidos blandos en casos de infección por el virus de la varicela ² .
	Frecuencia no conocida	Reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome DRESS). Pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) Reacciones de fotosensibilidad.
Trastornos renales y urinarios	Raras	Daño en el tejido renal (necrosis papilar), hiperuricemia, elevación de la concentración de urea en sangre ²
	Muy raras	Edemas (especialmente en pacientes con hipertensión arterial o fallo renal), síndrome nefrótico, nefritis intersticial, insuficiencia renal aguda ² .

- ¹ Reacciones adversas identificadas observadas con el tratamiento combinado con ibuprofeno y cafeína.
- ² Reacciones adversas identificadas de ibuprofeno de acuerdo con el RCP de ibuprofeno de la UE.
- ³ Reacciones adversas identificadas de la cafeína a través de la experiencia con otros medicamentos de combinación que contienen cafeína.
- ⁴ Sobre la base de un estudio clínico en 282 pacientes.

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

Ibuprofeno

Los síntomas de sobredosis son, entre otros, náuseas, vómitos, dolor abdominal o, más rara vez, diarrea. También es posible la aparición de nistagmo, visión borrosa, acúfenos, cefalea y sangrado gastrointestinal. En intoxicaciones más graves, se observa toxicidad a nivel del sistema nervioso central, que se manifiesta con la aparición de vértigo, somnolencia, a veces agitación, pérdida de conciencia o coma. De vez en cuando, los pacientes presentan convulsiones. En caso de intoxicación grave se puede producir acidosis metabólica. Puede que aparezca hipotermia e hipercalemia; también, insuficiencia renal aguda, afectación del hígado, hipotensión, depresión respiratoria y cianosis. Los pacientes con asma pueden sufrir una exacerbación asmática.

No existe ningún antídoto específico.

Cafeína

Pueden producirse síntomas de toxicidad con dosis altas de cafeína (250-500 mg) y superiores, si la dosis se toma en un intervalo corto de tiempo.

Los primeros síntomas de una intoxicación aguda por cafeína suelen ser temblores e inquietud, seguidos de náuseas, vómitos, taquicardia y confusión. En caso de intoxicación grave puede producirse delirio, convulsiones, taquiarritmias supraventriculares y ventriculares, hipocalemia e hiperglucemia.

Tratamiento de la sobredosis de Dolalgial

El tratamiento debe ser sintomático y complementario e incluir el mantenimiento de las vías respiratorias despejadas y la monitorización de las constantes vitales y cardíacas hasta que se estabilicen. Se ha de considerar la administración oral de carbón activado, si el paciente acude a consulta en el plazo de 1 hora tras la ingestión de una cantidad potencialmente tóxica, o el lavado gástrico. Los síntomas a nivel del SNC y las convulsiones se pueden tratar con benzodiazepinas; las taquiarritmias supraventriculares se pueden controlar con betabloqueantes por vía intravenosa como propranolol.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: productos antiinflamatorios y antirreumáticos no esteroideos; derivados del ácido propiónico, código ATC: M01AE51

Mecanismo de acción

Ibuprofeno

Ibuprofeno es un antiinflamatorio no esteroideo (AINE) que, en modelos animales convencionales para el estudio de la respuesta inflamatoria, ha demostrado ser eficaz a través de la inhibición de la síntesis de prostaglandinas.

Cafeína

La cafeína es una metilxantina que tiene efectos analgésicos principalmente a través del antagonismo de los receptores de adenosina y la inhibición de la síntesis de prostaglandinas.

Efectos farmacodinámicos

Ibuprofeno

En seres humanos, ibuprofeno reduce el dolor inflamatorio, la inflamación y la fiebre. Además, inhibe de forma reversible la agregación plaquetaria inducida por ADP y colágeno.

Datos experimentales indican que ibuprofeno puede inhibir de forma competitiva el efecto de las dosis bajas de ácido acetilsalicílico sobre la agregación plaquetaria cuando ambos se administran de forma concomitante. Algunos estudios farmacodinámicos muestran que, cuando se administraron dosis únicas de 400 mg de ibuprofeno en las 8 horas anteriores o en los 30 minutos posteriores a la administración de ácido acetilsalicílico de liberación inmediata (81 mg), se produjo una disminución del 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, no puede descartarse la posibilidad de que el uso habitual de ibuprofeno a largo plazo reduzca el efecto cardioprotector de las dosis bajas de ácido acetilsalicílico. No se considera probable que el uso ocasional de ibuprofeno produzca un efecto clínicamente relevante (ver sección 4.5).

Cafeína

La cafeína es un estimulante suave y se usa como analgésico secundario.

Eficacia clínica y seguridad

El beneficio de esta combinación de ibuprofeno/cafeína se ha establecido en pacientes con dolor dental agudo, como modelo de dolor somático. El efecto puede ser cuantitativamente diferente dependiendo del tipo de dolor (p.ej. no se ha establecido beneficio en dolor lumbar agudo o dolor de cuello).

En un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado en el que participaron 562 pacientes con dolor agudo de moderado a intenso después de una extracción dental, se evaluó la combinación de ibuprofeno 400 mg y cafeína 100 mg. Los pacientes tratados con la combinación presentaron una reducción estadísticamente significativa y clínicamente relevante de la intensidad del dolor (≥ 1 en la escala de valoración numérica [EVN]) en comparación con ibuprofeno en monoterapia durante el intervalo de 0,5 a 2 horas. Hasta cuatro horas después de la administración, los resultados fueron estadísticamente significativos; sin embargo, la diferencia media de intensidad del dolor fue inferior a 1 en la EVN.

Ibuprofeno más cafeína demostró reducir significativamente la percepción del tiempo necesario para el alivio del dolor (55 min antes que con ibuprofeno sólo).

En este ensayo, se mostraron la seguridad y la tolerabilidad de la combinación de ibuprofeno 400 mg más cafeína 100 mg a lo largo de un periodo de tratamiento de 5 días. La incidencia de acontecimientos adversos fue numéricamente superior en comparación con ibuprofeno en monoterapia.

En otro estudio aleatorizado, paralelo con grupos controlados con placebo y con principio activo, en diversos países y multicéntrico, comparando el efecto de la combinación a dosis fija (CDF) conteniendo ibuprofeno 400 mg y cafeína 100 mg frente a ibuprofeno 400 mg, y un placebo en pacientes con dolor lumbar agudo y dolor de cuello. El punto final primario fue el cambio en el dolor al realizar movimiento en

un peor caso entre la situación inicial y 1 día después de haber iniciado el tratamiento. Ambos tratamientos activos produjeron reducciones similares en el cambio del dolor al realizar movimiento en un peor caso. El objetivo secundario fue la evaluación de la seguridad y tolerabilidad del ibuprofeno 400 mg/ cafeína 100 mg en comparación con un comprimido de ibuprofeno 400 mg y con placebo. El porcentaje total de pacientes con tratamiento-aparición de EA in este estudio fue bajo (placebo: 5,6%, ibuprofeno: 7,1%, ibuprofeno/cafeína: 7,8 %). El estudio no consiguió demostrar que la combinación a dosis fija de 400 mg de ibuprofeno y 100 mg de cafeína fuese superior a ibuprofeno 400 mg o placebo, con respecto al efecto analgésico en pacientes con dolor de espalda o cuello.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Ibuprofeno

Absorción

Tras la administración oral, ibuprofeno es absorbido casi por completo a través del tracto gastrointestinal. Después de dosis orales de ibuprofeno 400 mg, se alcanzaron concentraciones plasmáticas máximas ($C_{máx}$) de $31,0 \pm 17,2$ $\mu\text{g/ml}$ en una mediana de tiempo de 1,5-1,9 horas ($t_{máx}$). La administración concomitante con alimentos puede aproximadamente duplicar el $t_{máx}$. La media geométrica del área bajo la curva de la concentración frente al tiempo hasta el último punto de medición ($AUC_{0-t} \pm CVg[\%]$) se ha calculado que es de $133,0 \pm 22,2$ $\mu\text{g/ml/h}$.

Distribución

La unión a proteínas plasmáticas es de aproximadamente un 99 %. El volumen de distribución aparente de ibuprofeno después de la administración oral es de unos 0,1-0,2 l/kg. Ibuprofeno puede pasar a la leche materna y su presencia disminuye con la concentración de proteínas y la duración de la lactancia. Se ha calculado que la dosis relativa de ibuprofeno para el recién nacido lactante es ≤ 10 %, lo cual se considera seguro incluso en bebés prematuros. Se espera que el ibuprofeno atraviese las barreras hematoencefálica y hematorraquidea.

En el líquido sinovial, se encuentran concentraciones estables de ibuprofeno de 5-8 mg/l entre 2 y 8 horas después de la administración. La $C_{máx}$ en líquido sinovial es aproximadamente un tercio de la $C_{máx}$ en plasma.

Biotransformación

La biotransformación hepática implica la conjugación de ibuprofeno con ácido glucurónico y la oxidación, lo cual produce dos metabolitos inactivos principales, 2-hidroxiibuprofeno y carboxiibuprofeno. La degradación de ibuprofeno está catalizada por el CYP2C9, CYP2C8 y CYP2C19.

Eliminación

Después de 24 horas, el $74,5 \pm 9,6$ % de una dosis de 400 mg de ibuprofeno se recupera en orina, del cual la cantidad de ibuprofeno activo libre representa alrededor del 8 %. La semivida de eliminación en personas sanas y pacientes con enfermedades hepáticas y renales es de 1,8-3,5 horas. El aclaramiento aparente de ibuprofeno tras la administración oral es de unos 0,05-0,1 l/h/kg.

Linealidad/No linealidad

Se ha descrito una farmacocinética lineal de ibuprofeno en el intervalo de dosis de 200 a 400 mg.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

De acuerdo con la información publicada, el aclaramiento aparente, el volumen de distribución aparente y el tiempo medio de permanencia de ibuprofeno no difieren entre las personas de edad avanzada (de 65 a 85 años) y las personas jóvenes (de 22 a 35 años).

Alteración renal

La semivida de ibuprofeno durante la hemodiálisis, a saber, de 1,3-1,9 h, está en el intervalo de las personas con normofunción renal. La recuperación del principio activo a través de la hemodiálisis representa una pequeña fracción de la dosis total ingerida, esto es, <4 %. Ibuprofeno no es dializable probablemente por su elevada unión a proteínas. Es posible que los pacientes con hiperuremia necesiten más tiempo para alcanzar las concentraciones terapéuticas, pero no precisan ajustes de la dosis. Se ha calculado que la semivida de eliminación en pacientes de edad avanzada con alteración renal es de 3,25 h.

Alteración hepática

Tras la administración oral, la disfunción hepática no afecta al perfil farmacocinético de ibuprofeno, es decir, al AUC y a la $t_{1/2}$. No se requiere ningún ajuste de la dosis.

Cafeína

Absorción

La cafeína se absorbe de forma rápida y completa, con una semivida de absorción de unos 10 minutos; las concentraciones máximas se alcanzan en unos 30-40 minutos.

Distribución

La cafeína se distribuye en la mayoría de los tejidos, atraviesa la barrera hematoencefálica y la placenta, y se excreta en la leche materna. La unión a proteínas es relativamente baja (30-40 %).

Biotransformación

La cafeína se metaboliza casi en su totalidad en el hígado para dar lugar a sus metabolitos principales, que son dimetilxantinas: paraxantina, teobromina y teofilina. La principal enzima implicada en la biotransformación de la cafeína es el CYP1A2, que se encarga de más del 95 % del aclaramiento de la cafeína.

Eliminación

La semivida de eliminación es relativamente variable (2-12 horas).

La cafeína y sus metabolitos (derivados de la xantina y del ácido úrico) se excretan principalmente por vía renal (86 % de la dosis en 48 horas). Solo del 0,5 % al 2 % de la cafeína administrada por vía oral se excreta sin modificar a través de la orina.

Combinación de ibuprofeno y cafeína

En ayunas, se ha mostrado que la formulación con ibuprofeno y cafeína es bioequivalente a otras formulaciones que contienen ibuprofeno únicamente. El perfil farmacocinético de la cafeína no se ve alterado por la presencia de ibuprofeno y viceversa.

En ayunas (después de una noche de ayuno $[\geq 10$ h), el valor para ibuprofeno de $C_{m\acute{a}x}$ es inferior (un 41,9 %) y el $T_{m\acute{a}x}$, superior (1,88 h frente a 0,50 h) de este medicamento, respecto a ibuprofeno (lisina). La exposición fue equivalente con ambos medicamentos.

Tras las comidas, el valor para ibuprofeno de $C_{m\acute{a}x}$ es superior (un 12,7 %) y el $T_{m\acute{a}x}$ es inferior (1,25 h frente a 1,625 h) de este medicamento, en comparación con un comprimido de ibuprofeno (lisina) del medicamento de referencia. La exposición fue equivalente con ambos medicamentos.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Ibuprofeno

En estudios en animales, la toxicidad tras el tratamiento breve y prolongado con dosis múltiples de ibuprofeno se manifestó principalmente como lesiones y úlceras en el tracto gastrointestinal. Los estudios *in vitro* e *in vivo* no han arrojado datos clínicamente relevantes indicativos del potencial mutagénico de ibuprofeno. En estudios en ratas y ratones a los que se administró ibuprofeno no se

observaron signos de efectos carcinogénicos. Ibuprofeno no afectó a la fertilidad en ratas y los estudios en conejos no revelaron signos de potencial teratogénico. En ratas, ibuprofeno produjo toxicidad materna y embriofetal, así como un aumento de la incidencia de variaciones óseas, con niveles altos de dosis orales (600 mg/kg/día). La incidencia de variaciones externas aumentó con dosis de 255 mg/kg/día y superiores. Los estudios experimentales han mostrado que ibuprofeno atraviesa la placenta.

Cafeína

La cafeína no tiene potencial mutagénico, clastogénico ni aneugénico, de acuerdo con varios análisis correspondientes de genotoxicidad *in vitro*, mientras que los datos *in vivo* son limitados. Existen datos insuficientes relativos al potencial carcinogénico en animales de experimentación y en seres humanos. De acuerdo con los datos publicados, la cafeína a dosis maternotóxicas inhibe el desarrollo del sistema óseo y provoca malformaciones macroscópicas en animales de laboratorio, a causa de los trastornos hemodinámicos maternos. Sin embargo, no hay pruebas que respalden el efecto teratogénico de la cafeína en los seres humanos. La cafeína a dosis orales muy altas afectó a la mortalidad posimplantación y al índice de fertilidad de ratas y ratones. Se desconoce la relevancia clínica de estos efectos sobre los parámetros de la fertilidad.

Combinación de ibuprofeno/cafeína

En un estudio de toxicidad con dosis repetidas por vía oral de 7 días en ratas macho, se compararon dosis diarias de combinaciones de ibuprofeno/cafeína (120 mg/30 mg y 180 mg/45 mg por kilogramo de peso corporal) con los componentes individuales, a saber, ibuprofeno (120 mg/kg y 180 mg/kg de peso corporal) y cafeína (30 mg/kg y 45 mg/kg de peso corporal), y con el vehículo. La exposición de los animales a ibuprofeno y a la cafeína superó claramente las respectivas exposiciones en seres humanos a la dosis terapéutica recomendada. En comparación con ibuprofeno como único principio activo, no hubo indicios de lesiones por toxicidad inesperadas ni un aumento relevante de la toxicidad gastrointestinal con la combinación de ibuprofeno/cafeína.

En un estudio de seguridad farmacológica realizado en perros en el que se compararon dosis únicas de una combinación de ibuprofeno/cafeína (50 mg/12,5 mg por kilogramo de peso corporal) con los componentes individuales, a saber, ibuprofeno (50 mg/kg de peso corporal) y cafeína (12,5 mg/kg de peso corporal), y con el vehículo, y que incluyó una evaluación por telemetría de los efectos cardiovasculares, esto es, los efectos sobre la presión arterial, la frecuencia cardíaca y el electrocardiograma (ECG), la combinación de ibuprofeno/cafeína no planteó ningún problema de seguridad, a una exposición sistémica a ambos principios activos que superó con creces las respectivas exposiciones en seres humanos a la dosis terapéutica recomendada. No hubo indicios de una interacción farmacodinámica relevante entre ibuprofeno y cafeína.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Celulosa microcristalina
Croscarmelosa sódica
Sílice coloidal anhidra
Estearato de magnesio

Recubrimiento pelicular

Hidroxipropilmetilcelulosa
Hidroxipropilcelulosa
Macrofol 6000
Talco
Dióxido de titanio (E171)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blíster de color blanco opaco (PVC/PVDC y lámina de aluminio).

Envase de 12 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Este medicamento puede suponer un riesgo para el medio ambiente (ver sección 5.3)

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

Opella Healthcare Spain, S.L.
C/ Rosselló i Porcel, 21
08016 - Barcelona
Grupo Sanofi

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[Para completar a nivel nacional]

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

Julio 2020

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Junio 2023