

ALGINOPROX

NAPROXENO 500 mg

Comprimidos - administración oral

Industria Argentina Venta bajo receta

FÓRMULA

Cada comprimido contiene:

Naproxeno 500 mg

Excipientes: lactosa; polivinilpirrolidona; estearato de magnesio; almidón de maíz.

Aspecto del medicamento: los comprimidos son de color blanco, ovalados, ranurados.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antiinflamatorio y antirreumático no esteroide derivado del ácido propiónico. Código ATC M01AE02.

INDICACIONES

Tratamiento del dolor leve o moderado.

Tratamiento sintomático y de corta duración de procesos dolorosos inflamatorios agudos, cualquiera sea su tipo, localización y severidad, tales como:

- enfermedades reumáticas (artritis reumatoidea, osteoartritis, espondilitis anquilosante, gota aguda);
- enfermedades musculoesqueléticas (tendinitis, bursitis, sinovitis);
- procesos inflamatorios ginecológicos (anexitis, dismenorrea, dolores post-quirúrgicos).

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

Mecanismo de acción

Naproxeno es un antiinflamatorio no esteroideo (AINE), de acción analgésica, antiinflamatoria y antipirética. El naproxeno es un derivado del ácido propiónico, antienfermedad reumática (artritis reumatoidea, osteoartritis, espondilitis anquilosante, gota aguda);

• enfermedades musculoesqueléticas (tendinitis, bursitis, sinovitis);

• procesos inflamatorios ginecológicos (anexitis, dismenorrea, dolores post-quirúrgicos).

Se ha comprobado su efecto antiinflamatorio incluso en animales suprarrenalectomizados, lo cual indica que su acción no está mediada a través del eje hipofisario-suprarrenal.

Al igual que otros agentes antiinflamatorios no esteroideos, naproxeno inhibe la prostaglandina sintetasa si bien el mecanismo exacto de la acción antiinflamatoria se desconoce para este tipo de productos.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción: el naproxeno, se absorbe casi completamente en el tracto gastrointestinal tras su administración oral, alcanzándose niveles plasmáticos

máximos al cabo de 2 a 4 horas.

La ingestión concomitante de alimentos puede retardar la absorción de naproxeno, pero no afecta al grado de absorción.

Distribución: el naproxeno tiene un volumen de distribución de 0,16 l/kg y a niveles terapéuticos se une a la albúmina sérica en más de un 99%. En dosis superiores a 500 mg/día, pierde la proporcionalidad como consecuencia de un aumento del aclaramiento causado por la saturación de la unión proteica a dosis altas. Sin embargo, la concentración de naproxeno no ligado sigue aumentando proporcionalmente a las dosis.

El estado de equilibrio se alcanza tras 3-4 días.

El naproxeno penetra en el líquido sinovial, atraviesa la placenta y es detectable en la leche de las madres lactantes en una concentración aproximadamente el 1% de la plasmática.

Biotransformación: el naproxeno se metaboliza ampliamente en el hígado a 6-O-desmetilnaproxeno.

Eliminación: aproximadamente un 95% de la dosis de naproxeno se excreta en la orina como naproxeno (<1%), como 6-O-demetilnaproxeno (<1%) o sus conjugados (66-92%). La velocidad de excreción de los metabolitos y conjugados coincide casi por completo con la velocidad de desaparición del fármaco del plasma. Con las heces se excreta tan sólo un 3% o menos.

El aclaramiento del naproxeno es de aproximadamente 0,13 ml/min/kg. Su semivida de eliminación, de unas 14 horas, es independiente de la forma química o de la formulación.

Farmacocinética en situaciones especiales

Insuficiencia renal

Dado que tanto el naproxeno como sus metabolitos se eliminan por vía renal en su mayor parte, puede producirse acumulación en caso de insuficiencia renal. En los pacientes con insuficiencia renal grave está disminuida la eliminación del naproxeno. En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <10 ml/min) hay un mayor aclaramiento de naproxeno del estimado solamente a partir del grado de disfunción renal.

Niños

El perfil farmacocinético del naproxeno en los niños de 5-16 años de edad es similar al registrado en los adultos, aun cuando el aclaramiento suele ser mayor en aquéllos. En niños de edad inferior a 5 años no se han efectuado ensayos sobre la farmacocinética del naproxeno.

Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico. En animales, la administración de un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas ha mostrado un aumento de las pérdidas pre y post-implantación y de la letalidad embriofetal. Además, el aumento de la incidencia de malformaciones diversas, incluidas las cardiovasculares, han sido reportados en animales que recibieron un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas durante el período de organogénesis.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Posología

Según criterio médico, como dosis orientativa se sugiere:

Adultos: 500 a 1000 mg/día, repartidos en una o dos tomas. Se recomienda no superar los 1500 mg diarios en los casos de artritis reumatoidea u osteoartritis y de 1000 mg diarios en dolores leves a moderados.

Niños: Artritis reumatoidea juvenil 10 mg/kg/día. No se recomienda el uso para otra indicación en niños menores de 16 años.

Se recomienda ingerir con un vaso de agua o cualquier otro líquido. Puede administrarse con las comidas.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

La dosis debe reducirse en pacientes de edad avanzada, administrando la dosis mínima eficaz que cada paciente precise.

Pacientes con insuficiencia renal/hepática

En pacientes con insuficiencia hepática o renal leve o moderada, la dosis debe reducirse (ver sección Advertencias y Precauciones), administrando la dosis mínima eficaz que cada paciente precise.

Este medicamento no se recomienda en pacientes con un aclaramiento basal de creatinina inferior a 30 ml/min, puesto que se ha observado una acumulación de metabolitos de naproxeno en pacientes con insuficiencia renal grave o pacientes en diálisis (ver sección Advertencias y Precauciones).

Población pediátrica

No se recomienda el uso de este medicamento en niños menores de 16 años.

Modo de administración

Vía oral.

Ingerir el medicamento durante o después de las comidas. Tomar siempre la dosis menor que sea efectiva.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes de la fórmula.
- Pacientes con antecedentes de reacciones alérgicas graves al ácido acetilsalíclico o a otros antiinflamatorios no esteroideos los cuales le hayan producido reacciones alérgicas graves como asma, rinitis o polipos nasales.

• Ulcera 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 antiinflamatorios no esteroideos (AINE).

• Como cualquier otro AINE, naproxeno está contraindicado en pacientes con insuficiencia cardíaca grave.

• Tercer trimestre de embarazo.

• No debe administrarse a pacientes con colitis ulcerosa.

• No debe administrarse si padece insuficiencia hepática o renal de carácter grave.

• No debe administrarse si está tomando otros antiinflamatorios no esteroideos.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES DE EMPLEO

Población pediátrica

Naproxeno no está recomendado en niños menores de 16 años.

No hay datos sobre la seguridad y eficacia de naproxeno sódico en niños menores de 2 años.

Riesgos gastrointestinales

Hemorragias gastrointestinales, úlceras y perforaciones: durante el tratamiento con anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs), entre los que se encuentra naproxeno, 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 de acontecimientos gastrointestinales graves previos.

El riesgo de hemorragia gastrointestinal, úlcera o perforación es mayor cuando se utilizan dosis crecientes de AINEs, en pacientes con antecedentes de úlcera, especialmente si eran úlceras complicadas con hemorragia o perforación (ver sección Contraindicaciones) y en los ancianos. 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 acetilsalíclico u otros medicamentos que puedan aumentar el riesgo gastrointestinal (ver a continuación y sección Interacciones).

Precauciones en pacientes de edad avanzada

Los pacientes de edad avanzada presentan reacciones adversas a los AINEs con una mayor frecuencia, especialmente hemorragia y perforaciones gastrointestinales que pueden ser mortales. El aclaramiento disminuye con la vejez. Por ello en este grupo de pacientes conviene reducir la dosis hasta el límite inferior del intervalo posológico recomendado (ver sección Posología).

Reacciones anafilácticas

Pueden producirse reacciones de hipersensibilidad en individuos susceptibles. Pueden producirse reacciones anafilácticas (anafilactoides) en pacientes con o sin antecedentes de hipersensibilidad o exposición al ácido acetilsalíclico, otros AINEs o productos con naproxeno en su composición. También pueden presentarse en pacientes con antecedentes de angioedema, reactividad

broncoespástica (p.ej.: asma), rinitis y polipos nasales. Estas reacciones pueden tener un desenlace mortal.

Se puede desencadenar broncoespasmo en pacientes que tienen antecedentes o que sufren asma, una enfermedad alérgica o hipersensibilidad a la aspirina.

Efectos renales

Se han descrito casos de función renal alterada, insuficiencia renal, nefritis intersticial aguda, hematuria, proteinuria, necrosis papilar y, ocasionalmente, síndrome nefrótico en asociación con el uso de medicamentos que contienen naproxeno (ver sección Reacciones adversas).

Como otros AINEs, naproxeno debe utilizarse con precaución en los pacientes con disfunción renal o antecedentes de renopatía, ya que inhibe la síntesis de las prostaglandinas. De igual modo, debe procederse con cautela en presencia de trastornos causantes de disminución de la volemia y/o del flujo sanguíneo renal en los que las prostaglandinas renales contribuyan al mantenimiento de la perfusión renal. En tales pacientes, la administración de naproxeno u otros AINEs puede causar una reducción dosis-dependiente de la síntesis renal de las prostaglandinas y desencadenar así una descompensación o una insuficiencia renal manifiesta. Los pacientes con mayor riesgo de sufrir esta reacción son los que presentan insuficiencia renal, hipovolemia, insuficiencia cardíaca, insuficiencia hepática o depleción salina, así como los tratados con diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o antagonistas de los receptores de la angiotensina y los pacientes de edad avanzada. Por lo general, el estado basal se establece tras la retirada de naproxeno. En tales pacientes, naproxeno ha de utilizarse con mucha precaución y conviene vigilar la concentración de creatinina sérica y/o el aclaramiento de creatinina y que los pacientes estén adecuadamente hidratados. Debe evaluarse la posibilidad de una reducción de la dosis diaria para evitar que puedan acumularse demasiados metabolitos de naproxeno.

Naproxeno no está recomendado en pacientes con un aclaramiento basal de creatinina inferior a 30 ml/min, puesto que se ha observado en ellos una acumulación de metabolitos del naproxeno.

Debido a que naproxeno y sus metabolitos se excretan en su mayor parte (95%) por la orina, mediante filtración glomerular, se recomienda utilizar naproxeno con gran precaución en pacientes con una función renal significativamente disminuida, aconsejándose en tal caso el control de la creatinina sérica y/o del aclaramiento de la creatinina.

La hemodiálisis no disminuye la concentración de naproxeno en plasma, por su alto grado de unión a proteínas plasmáticas.

En algunos pacientes, especialmente aquellos con un descenso del flujo sanguíneo renal (reducción del volumen extracelular, cirrosis hepática, dieta a sódica, insuficiencia cardíaca congestiva y nefropatías preexistentes), deberá evaluar la función renal antes y durante la terapia con naproxeno. En esta categoría deberían incluirse los pacientes de edad avanzada y aquellos tratados con diuréticos en los que puede presumirse una insuficiencia renal. En tales casos, se recomienda disminuir la dosis de naproxeno para evitar una excesiva acumulación de metabolitos de naproxeno.

Riesgos hepáticos

Al igual que con otros AINEs pueden aumentar los efectos de los anticoagulantes tipo dicumarínico (ver sección Advertencias y Precauciones), tales como la warfarina.

Ácido acetilsalíclico: los datos clínicos farmacodinámicos sugieren que el uso concomitante de naproxeno durante más de un día consecutivo puede inhibir el efecto antiplaquetario del ácido acetilsalíclico a bajas dosis y esta inhibición puede persistir durante varios días después de finalizar el tratamiento con naproxeno. La relevancia clínica de esta interacción es desconocida.

Los antiagregantes plaquetarios aumentan el riesgo de hemorragia gastrointestinal (ver sección Advertencias y Precauciones).

Los corticoides pueden también aumentar el riesgo de úlcera o sangrado gastrointestinales (ver sección Advertencias y Precauciones).

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) pueden también aumentar el riesgo de sangrado gastrointestinales (ver sección Advertencias y Precauciones).

Antíacidos o colestiramina: la administración concomitante puede retardar la absorción de naproxeno, pero no afecta al grado de absorción. La ingestión concomitante de alimentos puede retardar la absorción de naproxeno, pero no afecta al grado de absorción.

El Naproxeno se une mayoritariamente a la albúmina sérica, por ello, el

aumento de su fracción libre, sin que se conozca la implicación que ello pueda tener.

Efectos hematológicos

Naproxeno reduce la agregación plaquetaria y prolonga el tiempo de hemorragia. Este efecto ha de tenerse presente cuando se determinen los tiempos de hemorragia.

El tratamiento con naproxeno exige una estrecha vigilancia de los pacientes con trastornos de la coagulación o en tratamiento con fármacos que alteren la hemostasia. Los pacientes con riesgo elevado de hemorragia o sometidos a una terapia anticoagulante total (p. ej., derivados anticoagulantes tipo dicumarínico) pueden correr un mayor peligro de hemorragia si se les administra concomitantemente naproxeno.

Efectos antipiréticos

Dada la acción antipirética y antiinflamatoria del naproxeno, la fiebre y la inflamación puede perder parcialmente su utilidad diagnóstica.

Efectos oculares

Los estudios realizados no han revelado cambios oftalmológicos atribuibles a la administración de naproxeno. En raras ocasiones se han descrito en pacientes tratados con AINEs, naproxeno inclusive, graves trastornos oftalmológicos, como papilitis, neuritis retrobulbar y edema de la papila, aunque no se ha podido establecer una relación causal. Por lo tanto, en caso de trastornos de la visión durante la terapia con naproxeno, debe efectuarse un examen oftalmológico. **Combinación con otros AINEs**

No se recomienda el uso combinado de naproxeno y otros AINEs, debido a los riesgos acumulados de producir graves reacciones adversas asociadas a los AINEs.

Se debe evitar la administración concomitante de naproxeno con otros AINEs, incluyendo los inhibidores selectivos de la ciclocioxigenasa-2 (Coxib). Las reacciones adversas pueden reducirse si

naproxeno tiene un potencial para interaccionar con otros fármacos que se unan a la albúmina, tales como los anticoagulantes cumarínicos, las sulfonilureas, las hidantoínas, otros AINEs y la aspirina. Se vigilará a los pacientes tratados simultáneamente con naproxeno y una hidantoína, una sulfonamida o una sulfonilurea, por si fuera necesario ajustar la dosis. Naproxeno disminuye la agregación plaquetaria y prolonga el tiempo de hemorragia. Se debe tener en cuenta este efecto, cuando se determine el tiempo de hemorragia.

Administrado simultáneamente, el probenecid aumenta la concentración plasmática de naproxeno y prolonga considerablemente su semivida plasmática; por ello, esta asociación farmacológica exige cautela.

La administración concomitante de naproxeno y metotrexato debe efectuarse asimismo con precaución, ya que se ha observado que el naproxeno y otros inhibidores de la síntesis de las prostaglandinas disminuyen el aclaramiento del metotrexato, lo cual podría potenciar su toxicidad.

Como otros AINEs, el naproxeno puede inhibir el efecto natriurético de furosemida.

Se ha observado inhibición del aclaramiento renal de litio, lo que condujo a un aumento de concentración plasmática.

El naproxeno puede disminuir el efecto antihipertensor de los betabloqueantes, de los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) y de los antagonistas de los receptores de la angiotensina (ARA).

Al igual que otros AINEs, el naproxeno puede incrementar el riesgo de insuficiencia renal asociada al uso con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o antagonistas del receptor de la angiotensina, especialmente en pacientes con antecedentes de función renal deficiente (ver sección Advertencias y Precauciones).

Si se reduce o retira la administración de esteroides durante el tratamiento con naproxeno, la disminución de la dosis de esteroides debe ser lenta y los pacientes han de ser vigilados estrechamente para detectar cualquier indicio de efectos secundarios, incluida una insuficiencia renal o una exacerbación de los síntomas de artritis.

Se recomienda suspender temporalmente el tratamiento con naproxeno durante las 48 horas previas a la realización de pruebas de la función suprarrenal, ya que el naproxeno puede interferir en algunas pruebas de detección de esteroides 17-cetogénicos creando artefactos. De igual manera, naproxeno puede interferir en algunas pruebas de detección en orina del ácido 5-hidroxiindolacético (5-AHIA).

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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 gástricas 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. Durante el primer y segundo trimestres de la gestación, naproxeno no debe administrarse a no ser que se considere estrictamente necesario. Si utiliza naproxeno 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.

Tercer trimestre de la gestación

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

- Toxicidad cardiopulmonar (con cierre prematuro del ductus arteriosus e hipertensión pulmonar).
- Disfunción renal, que puede progresar a fallo renal con oligo-hidroamniosis.
- Posible prolongación del tiempo de hemorragia, debido a un efecto de tipo antagónico que puede ocurrir incluso a dosis muy bajas.
- Inhibición de las contracciones uterinas, que puede producir retraso o prolongación del parto.
- Consecuentemente, naproxeno está contraindicado durante el tercer trimestre de embarazo (ver sección Contraindicaciones).

Fertilidad

El uso de naproxeno 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.

Parto

No se recomienda el uso de naproxeno en el parto, ya que por su efecto inhibitorio de la síntesis de prostaglandinas puede afectar negativamente a la circulación fetal e inhibir las contracciones uterinas, aumentando así el riesgo de hemorragia uterina.

Lactancia

Se ha detectado el anión naproxeno en la leche de las madres lactantes, en una concentración de aproximadamente el 1% de la plasmática. Considerando los posibles efectos secundarios de los inhibidores de las prostaglandinas en los recién nacidos, no se recomienda su administración a madres lactantes.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Algunos pacientes experimentan somnolencia, mareo, vértigo, insomnio o depresión durante el tratamiento con este medicamento. Los pacientes que sufren estos efectos u otros similares deberán ser precavidos a la hora de desempeñar actividades que requieran gran atención.

Debe utilizarse con precaución en pacientes cuya actividad requiera atención y que hayan observado vértigo o alteraciones visuales durante el tratamiento con este fármaco.

REACCIONES ADVERSAS:

Las siguientes reacciones adversas han sido notificadas con los AINEs y con naproxeno:

Trastornos gastrointestinales

Las reacciones adversas que se observan con mayor frecuencia son de naturaleza gastrointestinal	Puede producirse inflamación, sangrado (en algunos casos mortales, especialmente en los ancianos), úlceras pépticas, perforación y obstrucción de la parte superior o inferior del trácto gastrointestinal. Se han notificado casos de esofagitis, gastritis, pancreatitis, estomatitis, exacerbación de la colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn. También se han dado casos de acidez estomacal, dispepsia, dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarreas, flatulencia, estreñimiento, hematemesis y melena.
---	--

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Muy raras (<1/10.000):	Agranulocitosis (aumento/diminución de ciertos glóbulos blancos), anemia aplásica y hemolítica (reducción del número de glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas en sangre), eosinofilia (aumento de ciertos glóbulos blancos en sangre), leucopenia (disminución del número de leucocitos en sangre), trombocitopenia (disminución del número de plaquetas).
------------------------	---

Trastornos del sistema inmunológico

Muy raras (<1/10.000):	Reacciones anafilactoides.
------------------------	----------------------------

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy raras (<1/10.000):	Hiperpotasemia.
------------------------	-----------------

Trastornos psiquiátricos

Muy raras (<1/10.000):	Depresión, alteraciones del sueño, insomnio.
------------------------	--

Trastornos del sistema nervioso

Muy raras (<1/10.000):	Mareo, somnolencia, cefalea, sensación de mareo, neuritis óptica retrobulbar, convulsiones, disfunción cognoscitiva, dificultades para la concentración.
------------------------	--

Trastornos oculares

Muy raras (<1/10.000):	Trastornos de la visión, opacidad corneal, papilitis, edema de la papila.
------------------------	---

Trastornos del oído y del laberinto

Muy raras (<1/10.000):	Hipoacusia, alteraciones de la audición, tinnitus, vértigo.
------------------------	---

Trastornos cardíacos

Muy raras (<1/10.000):	Palpitaciones, se ha notificado insuficiencia cardíaca en asociación con el tratamiento con AINEs, insuficiencia cardíaca congestiva.
------------------------	---

Trastornos vasculares

Muy raras (<1/10.000):	Se ha notificado edema e hipertensión arterial en asociación con el tratamiento con AINEs, vasculitis. Datos procedentes de ensayos clínicos y de estudios epidemiológicos sugieren que el empleo de algunos AINEs (especialmente en dosis altas y en tratamientos de larga duración) puede asociarse con un moderado aumento del riesgo de acontecimientos aterotrombóticos (p. ej., infarto de miocardio o ictus). Aunque los datos sugieren que el uso de naproxeno (1000 mg/día) puede asociarse con un riesgo menor, el riesgo no se puede excluir.
------------------------	--

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Muy raras (<1/10.000):	Aisma, neumonitis eosinofílica, disnea, edema pulmonar.
------------------------	---

Infecciones e infestaciones

Muy raras (<1/10.000):	Meningitis aséptica.
------------------------	----------------------

Trastornos hepatobiliares

Raras (>1/10.000 a <1/1.000):	Lesión hepática.
Muy raras (<1/10.000):	Hepatitis (algunos casos de hepatitis han sido mortales), ictericia.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy raras (<1/10.000):	Equimosis, prurito, púrpura, erupciones cutáneas, sudoración, alopecia, necrolisis epidémica, eritema multiiforme, reacciones ampollosas, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson y necrolisis epidémica tóxica, eritema nudoso, exantema fijo medicamentoso, liquen plano, reacción pustulosa, lupus eritematoso sistémico, urticaria, reacciones de fotosensibilidad incluyendo casos raros en que la piel toma un aspecto de porfiria cutánea tarda (pseudoporfiria) o de epidermolisis vesicular y edema angioneurótico. Si se produce fragilidad cutánea, formación de vesículas u otros síntomas indicativos de pseudoporfiria, debe suspenderse el tratamiento y vigilar al paciente.
------------------------	---

Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y de los huesos

Muy raras (<1/10.000):	Mialgia, astenia muscular.
------------------------	----------------------------

Trastornos renales y urinarios

Muy raras (<1/10.000):	Hematuria, nefritis intersticial, síndrome nefrótico, renopatía, insuficiencia renal, necrosis papilar renal.
------------------------	---

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Muy raras (<1/10.000):	Infertilidad femenina.
------------------------	------------------------

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

<tbl_struct