

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Dalsydol Duo 500 mg/200 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 500 mg de paracetamol y 200 mg de ibuprofeno.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido).

Comprimidos recubiertos con película, ovalados, de color blanco a blanquecino, con dimensiones de 19,7 mm× 9,2 mm.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Este medicamento está indicado en adultos para el tratamiento sintomático a corto plazo del dolor leve a moderado.

Este medicamento está especialmente indicado para el dolor que requiere una analgesia más fuerte que el paracetamol o el ibuprofeno por sí solos.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Solo para uso a corto plazo.

El paciente debe consultar al médico si los síntomas persisten o empeoran o si es necesario administrar el medicamento durante más de 3 días.

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

Adultos

Un comprimido hasta un máximo de tres veces al día. El intervalo entre las dosis individuales debe ser de al menos seis horas.

Si la dosis única de un comprimido no controla los síntomas, se puede tomar un máximo de dos comprimidos no más de tres veces al día. Debido a la presencia de paracetamol, la dosis individual de dos comprimidos está destinada a pacientes con un peso corporal de 60 kg o más. El intervalo entre las dosis individuales debe ser de al menos seis horas.

La dosis máxima diaria es de seis comprimidos (3.000 mg de paracetamol y 1.200 mg de ibuprofeno), que no debe superarse en un periodo de 24 horas.

Pacientes de edad avanzada

No se requieren modificaciones especiales de la dosis (ver sección 4.4).

Los pacientes de edad avanzada tienen mayor riesgo de sufrir consecuencias graves de las reacciones adversas. Si se considera necesario un AINE, se deberá usar la dosis eficaz más baja durante el menor tiempo posible. Se debe monitorizar regularmente al paciente por sangrado gastrointestinal durante el tratamiento con un AINE.

Insuficiencia renal

Se debe tener precaución en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. Se deberá evaluar la dosis individualmente. La dosis debe mantenerse lo más baja posible y deberá monitorizarse la función renal (ver secciones 4.4 y 5.2).

En pacientes con insuficiencia renal se debe reducir la dosis de paracetamol:

Tasa de filtración glomerular	Dosis
10-50 ml/min	500 mg cada 6 horas

Este medicamento está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (ver sección 4.3).

Insuficiencia hepática

Se debe tener precaución en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada, incluido el síndrome de Gilbert. Se deberá evaluar la dosis individualmente y mantenerse lo más baja posible o prolongar el intervalo de administración (ver secciones 4.4 y 5.2).

Este medicamento está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.3).

Población pediátrica

No se debe administrar a niños ni adolescentes menores de 18 años de edad.

Forma de administración

Vía oral. Los comprimidos se deben tomar con un vaso de agua.

Para minimizar los efectos adversos, los pacientes deben tomar este medicamento con alimentos.

4.3. Contraindicaciones

Este medicamento está contraindicado:

- En pacientes con hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- En pacientes con antecedentes de reacciones de hipersensibilidad (p. ej., broncoespasmo, angioedema, asma, rinitis o urticaria) asociadas al ácido acetilsalicílico u otros medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).
- En pacientes con hemorragia/úlceras pépticas activas o antecedentes de hemorragia/úlceras pépticas recurrentes (dos o más episodios distintos de ulceración o hemorragia demostrada).
- En pacientes con antecedentes de hemorragia gastrointestinal o perforación, relacionada con tratamientos previos con AINEs.
- En pacientes con defectos en la coagulación.
- En pacientes con insuficiencia hepática grave, insuficiencia renal grave o fallo cardíaco grave (clase IV según la NYHA) (ver sección 4.4).
- En caso de uso concomitante con otros medicamentos que contienen AINE, incluidos los inhibidores específicos de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) y dosis de ácido acetilsalicílico por encima de 75 mg al día (mayor riesgo de reacciones adversas) (ver sección 4.5).
- En caso de uso concomitante con otros medicamentos que contienen paracetamol (mayor riesgo de reacciones adversas graves) (ver sección 4.5).
- Durante el último trimestre de embarazo (ver sección 4.6).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Paracetamol

El riesgo de sobredosis de paracetamol es mayor en pacientes con enfermedad hepática alcohólica no cirrótica. Se debe solicitar atención médica de inmediato en caso de sobredosis, incluso si el paciente se siente bien, ya que puede haber riesgo de daño hepático grave retardado.

Se recomienda precaución si se administra paracetamol de forma concomitante con flucloxacilina debido al aumento del riesgo de acidosis metabólica con alto desequilibrio aniónico (HAGMA), particularmente en pacientes con insuficiencia renal grave, sepsis, desnutrición y otras fuentes de deficiencia del glutatión (p. ej., alcoholismo crónico), así como aquellos que utilizan dosis máximas diarias de paracetamol. Se recomienda una estrecha vigilancia, incluida la medición de 5-oxoprolina en orina.

No debe tomarse con ningún otro medicamento que contenga paracetamol. Si esto ocurriera, debe solicitarse atención médica de inmediato, incluso si el paciente se siente bien, ya que podría producirse una sobredosis (ver sección 4.9).

Ibuprofeno

Las reacciones adversas se pueden minimizar utilizando la dosis eficaz más baja durante el menor tiempo necesario para aliviar los síntomas (ver sección 4.2 y los riesgos gastrointestinales y cardiovasculares más adelante) y tomando los pacientes la dosis con alimentos (ver sección 4.2).

Pacientes de edad avanzada

Los pacientes de edad avanzada presentan una mayor frecuencia de reacciones adversas a los AINEs, especialmente sangrado y perforación gastrointestinal que puede ser mortal (ver sección 4.2).

Enmascaramiento de los síntomas de infecciones subyacentes

Este medicamento puede enmascarar los síntomas de una infección, lo que puede retrasar el inicio del tratamiento adecuado y, por consiguiente, empeorar el desenlace de la infección. Esto se ha observado en el caso de neumonía bacteriana extrahospitalaria y complicaciones bacterianas de la varicela. Cuando se administre este medicamento para aliviar el dolor relacionado con una infección, se recomienda controlar la infección. En entornos extrahospitalarios, el paciente debe consultar con un médico si los síntomas persisten o empeoran.

Se requiere precaución en pacientes con determinadas afecciones

- *Trastornos respiratorios*

En pacientes que padecen o tienen antecedentes de asma bronquial o enfermedad alérgica se ha descrito que los AINEs desencadenan broncoespasmos.

- *Insuficiencia hepática*

El uso de paracetamol a dosis superiores a las recomendadas puede causar hepatotoxicidad e incluso fallo hepático y la muerte. Además, se debe controlar a intervalos regulares la función hepática en los pacientes con insuficiencia hepática o antecedentes de enfermedad hepática, y que están en tratamiento prolongado con ibuprofeno o paracetamol, ya que se ha descrito que el ibuprofeno tiene un efecto leve y transitorio en las enzimas hepáticas.

Se han descrito reacciones hepáticas graves, incluidos ictericia y casos de hepatitis mortal, aunque raros, con ibuprofeno al igual que con otros AINEs. Si los resultados anómalos de las pruebas hepáticas persisten o empeoran, o si los signos y síntomas clínicos son coherentes con el desarrollo de enfermedad hepática o si se producen manifestaciones sistémicas (p. ej., eosinofilia, erupción cutánea, etc.), debe interrumpirse el tratamiento con ibuprofeno. Se ha descrito que ambos fármacos activos causan hepatotoxicidad e incluso fallo hepático, especialmente el paracetamol. Debido a la hepatotoxicidad, debe evitarse el consumo de alcohol durante el tratamiento.

Debe aconsejarse a los pacientes que no tomen simultáneamente otros medicamentos que contengan paracetamol o ibuprofeno.

- *Insuficiencia renal*

Se aconseja precaución a la hora de administrar paracetamol a pacientes con insuficiencia renal moderada y grave. En el caso del componente de ibuprofeno de este medicamento, debe tenerse precaución al iniciar el tratamiento con ibuprofeno en pacientes con deshidratación o insuficiencia renal de leve a moderada. Los dos metabolitos principales del ibuprofeno se excretan principalmente en la orina y la insuficiencia renal puede provocar su acumulación. Se desconoce la trascendencia de esto. El uso de los AINEs puede causar un deterioro de la función renal. La dosis se debe mantener lo más baja posible y evaluar la función renal antes del inicio del tratamiento y, posteriormente, con regularidad. El uso de este medicamento está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (ver sección 4.3).

- *Uso combinado de inhibidores de la ECA o antagonistas del receptor de angiotensina, fármacos antiinflamatorios y diuréticos de tipo tiazida*

El uso al mismo tiempo de un fármaco inhibidor de la ECA (inhibidor de la ECA o antagonista del receptor de la angiotensina), un fármaco antiinflamatorio (AINE o inhibidor de COX-2) y un diurético de tipo tiazida aumenta el riesgo de insuficiencia renal. Esto incluye el uso de combinaciones fijas de medicamentos que contienen más de una clase de fármaco. El uso combinado de estos medicamentos debe ir acompañado de un mayor control de la creatinina sérica, especialmente al inicio de la combinación. La combinación de fármacos de estas tres clases debe usarse con precaución, en especial en pacientes de edad avanzada o con insuficiencia renal previa.

- *Efectos cardiovasculares y cerebrovasculares*

Se requiere un control y asesoramiento adecuado para los pacientes con antecedentes de hipertensión y/o insuficiencia cardíaca congestiva de leve a moderada, ya que se han descrito retención de líquidos, hipertensión y edema asociados al tratamiento con AINE.

Los datos de los ensayos clínicos sugieren que el uso de ibuprofeno, en especial a dosis altas (2.400 mg/día) puede estar asociado a un pequeño aumento del riesgo de episodios trombóticos arteriales (p. ej., infarto de miocardio o ictus). En general, los estudios epidemiológicos no sugieren que dosis bajas de ibuprofeno (p. ej., ≤ 1.200 mg/día) se asocien con un mayor riesgo de episodios trombóticos arteriales.

Los pacientes con hipertensión no controlada, insuficiencia cardíaca congestiva (clase II-III de la NYHA), cardiopatía isquémica establecida, arteriopatía periférica, y/ o enfermedad cerebrovascular solo se deben tratar con ibuprofeno después de considerarlo cuidadosamente y deben evitarse las dosis altas (2.400 mg/día). Antes de iniciar el tratamiento prolongado en pacientes con factores de riesgo de acontecimientos cardiovasculares (p. ej., hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, tabaquismo) es necesario considerarlo cuidadosamente, en particular si se requieren dosis altas de ibuprofeno (2.400 mg/día).

- *Hemorragia, ulceración y perforación gastrointestinal*

Se han descrito casos de hemorragia, ulceración y perforación gastrointestinal (GI), que pueden ser mortales, con todos los AINEs en cualquier momento durante el tratamiento, con o sin síntomas de aviso o antecedentes previos de episodios gastrointestinales graves.

El riesgo de sangrado, úlcera o perforación gastrointestinal es mayor con el aumento de las dosis de AINE en pacientes con antecedentes de úlcera, en especial si se complica con hemorragia o perforación (ver sección 4.3) y en pacientes de edad avanzada. Estos pacientes deben comenzar el tratamiento con la dosis más baja posible. Para estos pacientes, debe considerarse la terapia combinada con fármacos protectores (p. ej., misoprostol o inhibidores de la bomba de protones), así como para aquellos que requieren el uso concomitante de ácido acetilsalicílico a dosis bajas, u otros medicamentos que probablemente aumenten el riesgo gastrointestinal (ver más adelante y sección 4.5).

En pacientes con antecedentes de toxicidad GI, en particular pacientes de edad avanzada, se debe notificar cualquier síntoma abdominal inusual (especialmente sangrado gastrointestinal), sobre todo en las fases iniciales del tratamiento.

Se debe aconsejar precaución a los pacientes que están recibiendo medicamentos concomitantes que pudieran aumentar el riesgo de ulceración o hemorragia, como corticoesteroides orales, anticoagulantes como warfarina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o antiplaquetarios como ácido acetilsalicílico (ver sección 4.5).

El tratamiento debe retirarse cuando se produce hemorragia o ulceración gastrointestinal en pacientes que están recibiendo medicamentos que contienen ibuprofeno.

Los AINEs deben administrarse con cuidado a pacientes con antecedentes de enfermedad gastrointestinal (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn), ya que estas afecciones pueden exacerbarse (ver sección 4.8).

- *Lupus eritematoso sistémico y enfermedad mixta de tejido conjuntivo*

En pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) y enfermedad mixta de tejido conjuntivo puede haber un mayor riesgo de meningitis aséptica con síntomas como rigidez de cuello, cefalea, náuseas, vómitos, fiebre o desorientación (ver sección 4.8).

- *Reacciones cutáneas graves*

En muy raras ocasiones se han notificado reacciones cutáneas graves, algunas de ellas mortales, que incluyen dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, en asociación con el uso de AINEs (ver sección 4.8). Los pacientes parecen presentar un mayor riesgo de estas reacciones al inicio del ciclo de tratamiento y la aparición de la reacción tiene lugar en la mayoría de los casos en los primeros meses de tratamiento. Se ha notificado pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) asociada a medicamentos que contienen ibuprofeno. El uso de este medicamento debe interrumpirse ante la primera aparición de erupción cutánea, lesiones mucosas o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

- *Precauciones especiales*

Después del tratamiento prolongado (> 3 meses) con analgésicos de uso cada dos días o con mayor frecuencia, puede desarrollarse o agravarse la cefalea. La cefalea causada por el abuso de analgésicos (cefalea por abuso de medicamentos) no debe tratarse mediante el incremento de la dosis. En tales casos, el uso de analgésicos debe interrumpirse tras la consulta con el médico.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Este medicamento (debido a la presencia de paracetamol) está contraindicado en combinación con otros medicamentos que contienen paracetamol (mayor riesgo de efectos adversos graves) (ver sección 4.3).

Este medicamento (debido a la presencia de ibuprofeno) está contraindicado en combinación con:

- Ácido acetilsalicílico (a dosis superiores a 75 mg al día): en general, no se recomienda la administración concomitante de ibuprofeno y ácido acetilsalicílico por un potencial aumento de los efectos adversos.
- Otros AINEs, como inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2, ya que pueden aumentar el riesgo de efectos adversos (ver sección 4.3).

Este medicamento (debido a la presencia de paracetamol) debe utilizarse con precaución en combinación con:

- Cloranfenicol: aumento de la concentración plasmática de cloranfenicol.
- Flucloxacilina: deben tomarse precauciones cuando se usa de forma concomitante paracetamol y

flucloxacilina, ya que se ha asociado con un aumento de la acidosis metabólica con alto desequilibrio aniónico, en especial, en pacientes con factores de riesgo (ver sección 4.4).

- Colestiramina: la colestiramina reduce la velocidad de absorción del paracetamol. Por tanto, no debe tomarse colestiramina en el plazo de una hora si se requiere analgesia máxima.
- Metoclopramida y domperidona: la metoclopramida y la domperidona aumentan la absorción del paracetamol. Sin embargo, se debe evitar su uso concomitante.
- Warfarina: el efecto anticoagulante de la warfarina y otras cumarinas puede potenciarse mediante el uso regular prolongado de paracetamol, con un aumento del riesgo de hemorragias; el uso de dosis ocasionales no tiene ningún efecto significativo.

Este medicamento (debido a la presencia de ibuprofeno) debe utilizarse con precaución en combinación con:

- Anticoagulantes: los AINEs pueden potenciar los efectos de los anticoagulantes, p. ej., warfarina (ver sección 4.4).
- Antihipertensivos (inhibidores de la ECA y antagonistas de la angiotensina II): los AINEs pueden reducir los efectos de estos fármacos. La administración concomitante de un inhibidor de la ECA o un antagonista de la angiotensina II y fármacos que inhiben la ciclooxigenasa puede dar lugar a un mayor deterioro de la función renal, incluido un posible fracaso renal agudo, que normalmente es reversible. Por tanto, la combinación debe administrarse con precaución, especialmente en pacientes de edad avanzada. Los pacientes deben estar adecuadamente hidratados y se debe considerar el control de la función renal después del inicio del tratamiento concomitante y, posteriormente, de forma periódica.
- Agentes antiplaquetarios e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS): mayor riesgo de sangrado gastrointestinal (ver sección 4.4).
- Ácido acetilsalicílico: los datos experimentales sugieren que el ibuprofeno puede inhibir de forma competitiva el efecto de dosis bajas de ácido acetilsalicílico sobre la agregación plaquetaria cuando se administran concomitantemente. Aunque existen dudas respecto a la extrapolación de estos datos a la situación clínica, no se puede excluir la posibilidad de que el uso regular a largo plazo de ibuprofeno pueda reducir el efecto cardioprotector de dosis bajas de ácido acetilsalicílico. No se considera probable ningún efecto clínicamente relevante para el uso ocasional de ibuprofeno (ver sección 5.1).
- Glucósidos cardíacos: los AINEs pueden exacerbar la insuficiencia cardíaca, reducir la tasa de filtración glomerular y aumentar los niveles de glucósidos cardíacos.
- Ciclosporina: aumento del riesgo de nefrotoxicidad.
- Corticoesteroides: aumento del riesgo de sangrado o ulceración gastrointestinal (ver sección 4.4).
- Diuréticos: reducción del efecto diurético. Los diuréticos pueden aumentar el riesgo de nefrotoxicidad debida a los AINEs.
- Litio: disminución de la eliminación del litio.
- Metotrexato: disminución de la eliminación del metotrexato.
- Mifepristona: los AINEs no deben utilizarse durante 8-12 días después de la administración de mifepristona, ya que los AINEs pueden reducir el efecto de este fármaco.
- Antibióticos quinolonas: los datos en animales indican que los AINEs pueden aumentar el riesgo de convulsiones asociadas a las quinolonas. Los pacientes que toman AINEs y quinolonas puede presentar un mayor riesgo de sufrir convulsiones.
- Tacrólimus: posible aumento del riesgo de nefrotoxicidad cuando se administra tacrólimus junto con los AINEs.
- Zidovudina: aumento del riesgo de toxicidad hematológica cuando se administra junto con los AINEs. Existen evidencias de un mayor riesgo de hemartrosis y hematomas en hemofílicos VIH (+) que están recibiendo tratamiento concomitante con zidovudina e ibuprofeno.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existe experiencia del uso de este medicamento en humanos durante el embarazo.

Debido a la presencia de ibuprofeno:

La inhibición de la síntesis de prostaglandinas puede afectar negativamente al embarazo y/o al desarrollo embriofetal. Los datos de los estudios epidemiológicos sugieren un mayor riesgo de aborto espontáneo y de malformación cardíaca y gastrosquisis tras el uso de un inhibidor de la síntesis de prostaglandina al principio del embarazo. El riesgo absoluto de malformación cardiovascular se incrementó de menos del 1 % a aproximadamente el 1,5 %. Se cree que el riesgo aumenta con la dosis y la duración del tratamiento. Se ha demostrado en animales que la administración de un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas da lugar a un aumento de la pérdida pre y post-implantación y de la mortalidad embriofetal. Asimismo, se han descrito un aumento de incidencias de diversas malformaciones, incluidas las cardiovasculares, en animales a los que se les administró un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas durante el periodo organogénico.

Desde la semana 20 de embarazo en adelante, el uso de este medicamento puede causar oligohidramnios que tiene como consecuencia una disfunción renal fetal. Esto puede ocurrir poco después del inicio del tratamiento y normalmente es reversible tras la interrupción del tratamiento. Además, se han notificado casos de estrechamiento del conducto arterioso tras el tratamiento en el segundo trimestre, la mayoría de los cuales se resolvieron después de dejar el tratamiento. Por tanto, durante el primer y segundo trimestre de embarazo, no debe administrarse ibuprofeno a menos que sea claramente necesario. Si una mujer que está intentando quedarse embarazada o durante el primer y segundo trimestre de embarazo utiliza ibuprofeno, debe mantenerse la dosis más baja y la duración más corta posible del tratamiento. Se debe considerar el control prenatal del oligohidramnios y el estrechamiento del conducto arterioso tras la exposición a este medicamento durante varios días desde la semana 20 de gestación en adelante. Se debe interrumpir la administración de este medicamento si se detecta oligohidramnios o estrechamiento del conducto arterioso.

Durante el tercer trimestre de embarazo, cualquier inhibidor de la síntesis de prostaglandinas puede exponer al feto a:

- toxicidad cardiopulmonar (estrechamiento/cierre prematuro del conducto arterioso e hipertensión pulmonar);
- disfunción renal, que puede progresar a insuficiencia renal con oligohidramnios (ver más arriba);

y a la madre y al neonato, al final del embarazo, a:

- posible prolongación del tiempo de sangrado, un efecto antiagregante plaquetario que puede producirse incluso con dosis muy bajas;
- inhibición de las contracciones uterinas que provocan el retraso o prolongación del parto.

En consecuencia, este medicamento está contraindicado durante el tercer trimestre de embarazo.

Debido a la presencia de paracetamol:

Existe un elevado número de datos en mujeres embarazadas que indican que el paracetamol no produce malformaciones ni toxicidad fetal/neonatal. Los estudios epidemiológicos sobre neurodesarrollo en niños expuestos a paracetamol en el útero revelan resultados no concluyentes.

Lactancia

Tras la administración oral, el paracetamol se excreta en la leche materna en pequeñas cantidades. No se han notificado efectos adversos en lactantes. Los datos publicados disponibles no contraindican la lactancia.

El ibuprofeno y sus metabolitos pueden pasar a la leche materna en cantidades muy pequeñas (0,0008 % de la dosis materna). No se conocen efectos nocivos en lactantes.

Por consiguiente, no es necesario interrumpir la lactancia durante el tratamiento breve con la dosis recomendada de este medicamento.

Fertilidad

Existen algunas evidencias de que los fármacos que inhiben la síntesis de la ciclooxigenasa/prostaglandina, como el ibuprofeno, pueden alterar la fertilidad femenina por un efecto sobre la ovulación.

El uso del medicamento puede alterar la fertilidad femenina, por lo que no se recomienda en mujeres que intenten quedarse embarazadas. Esto es reversible cuando se retira el tratamiento.

En mujeres con dificultades para concebir o que se están sometiendo a un estudio de fertilidad, se debe considerar la retirada del medicamento.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de este medicamento sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña.

Después de tomar AINEs, es posible que se produzcan efectos adversos como mareos, somnolencia, fatiga y alteraciones visuales. Los pacientes que experimenten estas reacciones adversas no deben conducir ni utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Los ensayos clínicos con paracetamol/ibuprofeno no han indicado ningún otro efecto adverso aparte de los específicos de paracetamol e ibuprofeno por sí solos.

Tabla de reacciones adversas

En la siguiente tabla se enumeran las reacciones adversas experimentadas por los pacientes que tomaron ibuprofeno solo o paracetamol solo en uso breve y prolongado, obtenidos a partir de los datos de farmacovigilancia y clasificados según la clasificación por órganos y sistemas y la frecuencia. Las frecuencias se definen del siguiente modo: 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). Dentro de cada grupo de frecuencia, los acontecimientos adversos se presentan en orden decreciente de gravedad.

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Acontecimiento adverso
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy rara	Trastornos del sistema hematopoyético ¹
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuente	Reacciones de hipersensibilidad con urticaria y prurito ²
	Muy rara	Reacciones graves de hipersensibilidad. Los síntomas pueden incluir: hinchazón de cara, lengua y laringe, disnea, taquicardia, hipotensión (anafilaxia, angioedema o shock grave) ²
Trastornos psiquiátricos	Muy rara	Confusión, depresión y alucinaciones
Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuente	Cefalea y mareo
	Rara	Parestesia
	Muy rara	Meningitis aséptica ³ , neuritis óptica y somnolencia

Trastornos oculares	Muy rara	Alteraciones visuales
Trastornos del oído y del laberinto	Muy rara	Acúfenos y vértigo
Trastornos cardíacos	Frecuente	Edema
	Muy rara	Insuficiencia cardíaca ⁴
Trastornos vasculares	Muy rara	Hipertensión ⁴
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy rara	Reactividad respiratoria, que incluye: asma, exacerbación del asma, broncoespasmos y disnea ²
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Dolor abdominal, diarrea, dispepsia, náuseas, molestias en el estómago ⁵ y vómitos
	Poco frecuente	Flatulencia y estreñimiento Úlcera péptica, perforación o hemorragia gastrointestinal, melenas, hematemesis ⁶ , ulceración de la boca y exacerbación de la colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn ⁷ , gastritis, pancreatitis
Trastornos hepatobiliares	Muy rara	Función hepática anormal, hepatitis e ictericia ⁸
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuente	Hiperhidrosis
	Poco frecuente	Erupciones de diferentes tipos ²
	Muy rara	Se han notificado reacciones cutáneas graves. Púrpura y fotosensibilidad. Dermatosis exfoliativas. Reacciones ampollosas, incluido eritema multiforme, síndrome de Stevens Johnson y necrólisis epidérmica tóxica ² . Pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA)
	Frecuencia no conocida	Reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome de DRESS)
Trastornos renales y urinarios	Muy rara	Nefrotoxicidad en diversas formas, incluido nefritis intersticial, síndrome nefrótico y fracaso renal agudo y crónico ⁹
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy rara	Fatiga y malestar
Exploraciones complementarias	Frecuente	Aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la gamma glutamiltransferasa y pruebas de función hepática anormales con paracetamol Aumento de la creatinina y urea en sangre
	Poco frecuente	Aumento de aspartato aminotransferasa, aumento de la fosfatasa alcalina en sangre, aumento de creatina fosfoquinasa en sangre, disminución de hemoglobina y aumento de recuento plaquetario

Descripción de algunas Reacciones Adversas

¹Entre los ejemplos se incluyen agranulomatosis, anemia, anemia aplásica, anemia hemolítica, leucopenia, neutropenia, pancitopenia y trombocitopenia.

Los primeros signos son: fiebre, garganta irritada, úlceras superficiales en la boca, síntomas de tipo gripal, agotamiento severo, sangrado y cardenales inexplicables y sangrado nasal.

²Se han notificado reacciones de hipersensibilidad. Estas pueden consistir en (a) anafilaxia y reacciones alérgicas inespecíficas, (b) actividad de las vías respiratorias, por ejemplo, asma, asma agravado, broncoespasmos o disnea, o (c) diversas reacciones cutáneas, por ejemplo, prurito, urticaria, púrpura, angioedema y, más raramente, dermatosis exfoliativa y ampollosa (incluido necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson y eritema multiforme).

³El mecanismo patogénico de la meningitis aséptica inducida por fármaco no se conoce por completo. Sin embargo, los datos disponibles sobre la meningitis aséptica relacionada con AINE apuntan a una reacción de hipersensibilidad (debida a una relación temporal con la toma del fármaco y la desaparición de los síntomas tras interrumpir la administración del fármaco). Es de destacar que se han observado casos aislados de meningitis aséptica en pacientes con trastornos autoinmunes existentes (como lupus eritematoso sistémico y enfermedad mixta de tejido conjuntivo) durante el tratamiento con ibuprofeno, con síntomas como: rigidez de cuello, cefalea, náuseas, vómitos, fiebre o desorientación (ver sección 4.4).

⁴Los ensayos clínicos sugieren que el uso de ibuprofeno, en especial a dosis altas (2.400 mg/día) puede estar asociado a un pequeño aumento del riesgo de episodios trombóticos arteriales (p. ej., infarto de miocardio o ictus) (ver sección 4.4).

⁵Los acontecimientos adversos observados con más frecuencia son de naturaleza gastrointestinal.

⁶En ocasiones mortal, especialmente en la población de edad avanzada (ver sección 4.4).

⁷Ver sección 4.4

⁸En caso de sobredosis de paracetamol puede causar insuficiencia hepática aguda, insuficiencia hepática, necrosis hepática y daño hepático (ver sección 4.9).

⁹Especialmente con el uso prolongado, asociado con urea en sangre elevada y edema. También incluye necrosis papilar.

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: www.notificaRAM.es.

4.9. Sobredosis

Paracetamol

Es posible que se produzca daño hepático en adultos que han tomado 10 g (equivalente a 20 comprimidos) o más de paracetamol. La ingesta de 5 g (equivalente a 10 comprimidos) o más de paracetamol puede causar daño hepático si el paciente tiene uno o más de los siguientes factores de riesgo:

- Estar recibiendo tratamiento prolongado con carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, primidona, rifampicina, Hierba de San Juan u otros medicamentos que inducen enzimas hepáticas.
- Consumir regularmente cantidades excesivas de alcohol.
- Probable reducción de los niveles de glutatión, por ejemplo trastornos alimentarios, fibrosis quística, infección por VIH, privación de alimento, caquexia.

Síntomas

Los síntomas de la sobredosis de paracetamol en las primeras 24 horas son: palidez, náuseas, vómitos, anorexia y dolor abdominal. El daño hepático puede hacerse aparente de 12 a 48 horas después de la ingesta, cuando las pruebas de función hepática son anómalas. Pueden producirse anomalías del metabolismo de la glucosa y acidosis metabólica. En casos de intoxicación grave, el deterioro hepático puede progresar a encefalopatía, hemorragia, hipoglucemia, edema cerebral y muerte. Puede desarrollarse

fallo renal agudo con necrosis tubular aguda, claramente indicado por dolor lumbar, hematuria y proteinuria, incluso en ausencia de daño hepático grave. Se han notificado arritmias cardíacas y pancreatitis.

Tratamiento

Es esencial el tratamiento inmediato en el manejo de la sobredosis de paracetamol. A pesar de la falta de síntomas precoces significativos, los pacientes deben ser remitidos urgentemente a un hospital para recibir atención médica inmediata. Los síntomas pueden limitarse a náuseas o vómitos y no reflejar la gravedad de la sobredosis o el riesgo de daño orgánico. El manejo debe ser acorde a las guías de tratamiento establecidas.

Debe considerarse el tratamiento con carbón activado si no ha transcurrido más de 1 hora de la sobredosis. Debe medirse la concentración plasmática de paracetamol 4 horas o más después de la ingesta (las concentraciones medidas antes no son fiables).

Sin embargo, el tratamiento con N-acetilcisteína puede emplearse hasta 24 horas después de la ingesta de paracetamol; el efecto protector máximo se obtiene hasta 8 horas después de la ingesta. Trascendido este tiempo, la eficacia del antídoto disminuye bruscamente.

Si es necesario, se administrará al paciente N-acetilcisteína intravenosa, de acuerdo con la pauta posológica establecida. Si no se producen vómitos, la metionina oral puede ser una alternativa adecuada en zonas remotas fuera del hospital.

Los pacientes con disfunción hepática grave después de las 24 horas de la ingesta deben ser tratados conforme a las guías establecidas.

Ibuprofeno

En niños, la ingesta de más de 400 mg/kg de ibuprofeno puede causar síntomas. En adultos, el efecto dosis-respuesta es menos claro.

La semivida en caso de sobredosis es de 1,5-3 horas.

Síntomas

La mayoría de los pacientes que han ingerido cantidades clínicamente importantes de AINEs desarrollarán tan solo náuseas, vómitos, dolor epigástrico o, más raramente, diarrea. También es posible que se produzcan acúfenos, cefalea y hemorragia gastrointestinal. En caso de intoxicación más grave, se observa toxicidad en el sistema nervioso central, que se manifiesta como somnolencia, ocasionalmente excitación y desorientación o coma. Ocasionalmente, los pacientes desarrollan convulsiones. En intoxicaciones graves puede producirse acidosis metabólica y prolongarse el tiempo de protrombina/INR, probablemente debido a la interferencia con las acciones de los factores de coagulación circulantes. Puede producirse insuficiencia renal aguda y daño hepático si coincide con deshidratación. En personas asmáticas puede exacerbarse el asma.

Tratamiento

El tratamiento debe ser sintomático y complementario e incluir el mantenimiento de una vía respiratoria despejada y controlar las constantes vitales y cardíacas hasta su estabilización. Debe considerarse la administración oral de carbón activado si el paciente acude en el plazo de 1 hora tras la ingesta de una cantidad potencialmente tóxica. Las convulsiones, si son frecuentes o prolongadas, deben tratarse con lorazepam o diazepam intravenoso. Deben administrarse broncodilatadores para el asma.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: otros analgésicos y antipiréticos, anilidas, paracetamol, combinaciones

excluyendo psicolépticos. Código ATC: N02BE51.

Mecanismo de acción

Las acciones farmacológicas del ibuprofeno y el paracetamol difieren en su lugar y mecanismo de acción. Estos mecanismos de acción complementarios son sinérgicos, lo que da lugar a mayor antinocicepción y antipirexis que los principios activos por sí solos.

Aunque el lugar y el mecanismo de acción analgésica exactos del paracetamol no se ha definido claramente, parece que induce analgesia mediante la elevación del umbral del dolor. El posible mecanismo puede implicar la inhibición de la vía de óxido nítrico mediada por una serie de receptores de neurotransmisores que incluyen N-metil-D-aspartato y sustancia P.

El ibuprofeno es un derivado del ácido propiónico con actividad analgésica, antiinflamatoria y antipirética. Los efectos terapéuticos del fármaco, al ser un AINE, son el resultado de su efecto inhibitorio de la enzima ciclooxigenasa, que da lugar a la reducción de la síntesis de prostaglandinas.

Farmacodinámica

Los efectos antipiréticos del ibuprofeno se producen mediante la inhibición a nivel central de las prostaglandinas en el hipotálamo. El ibuprofeno inhibe de forma reversible la agregación plaquetaria. En humanos, el ibuprofeno reduce el dolor inflamatorio, la hinchazón y la fiebre.

Los datos experimentales sugieren que el ibuprofeno puede inhibir de forma competitiva el efecto de dosis bajas de ácido acetilsalicílico sobre la agregación plaquetaria cuando se administran concomitantemente. Algunos estudios farmacodinámicos revelan que cuando se toman dosis individuales de ibuprofeno 400 mg en el plazo de 8 horas antes o 30 min después de la administración de ácido acetilsalicílico de liberación inmediata (81 mg), se produce una disminución del efecto del ácido acetilsalicílico sobre la formación de tromboxano o la agregación plaquetaria. Aunque existen dudas respecto a la extrapolación de estos datos a la situación clínica, no se puede excluir la posibilidad de que el uso regular prolongado de ibuprofeno pueda reducir el efecto cardioprotector de dosis bajas de ácido acetilsalicílico. No se considera probable ningún efecto clínicamente relevante para el uso ocasional de ibuprofeno (ver sección 4.5).

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia clínica de la combinación de paracetamol 500 mg/ibuprofeno 200 mg se investigó en estudios de dolor agudo y crónico.

En un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo se trató a 735 pacientes con dolor dental posoperatorio con ½, 1 o 2 comprimidos de la combinación, paracetamol o ibuprofeno en monoterapia, o placebo.

- Se evaluó la eficacia de una única dosis con SPRID 0-8 (diferencia en la suma de alivio del dolor e intensidad del dolor de 0 a 8 horas). Los resultados indican que una dosis individual de un único comprimido de la combinación era más eficaz que el placebo, que 500 y 1 000 mg de paracetamol ($p < 0,0001$) y que 200 mg de ibuprofeno ($p = 0,0001$). De forma similar, una dosis individual de dos comprimidos de la combinación era más eficaz que el placebo, que 1 000 mg de paracetamol ($p < 0,0001$) y que 400 mg de ibuprofeno ($p = 0,0221$). Un único comprimido de la combinación era más eficaz que ½ comprimido ($p = 0,0189$), pero no difería significativamente de 2 comprimidos de la combinación.
- Se evaluó la eficacia de dosis repetidas de la combinación (tomadas al menos con 8 horas de diferencia) como el "número de periodos de 24 horas completos con ≤ 1 medicamento de rescate" (0, 1, 2, 3 periodos) 72 horas después de la cirugía, con una valoración del bienestar de los pacientes de al menos "bueno". Los resultados indican que dosis repetidas de la combinación (½, 1 y 2 comprimidos) eran más eficaces que el placebo (todos $p < 0,0001$).

En un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con comparador activo se trató a 892 pacientes con dolor crónico de rodilla con 1 o 2 comprimidos de la combinación, con 1 000 mg de paracetamol o 400 mg de ibuprofeno en monoterapia durante 13 semanas (3 veces al día).

- Se evaluó la eficacia a corto plazo con la subescala de dolor del cuestionario WOMAC (EVA de 0-100 mm) el día 10.

Los resultados indican que 2 comprimidos (no 1 comprimido) de la combinación eran más eficaces que

1 000 mg de paracetamol (-5,3 [-8,5; -2,1]; $p = 0,0012$), pero dos comprimidos no diferían significativamente de 400 mg de ibuprofeno.

- Se evaluó la eficacia a largo plazo en la semana 13 como la satisfacción de los pacientes con la medicación del estudio (escala de Likert de 5 puntos; 1 = excelente, 5 = inaceptable).

Los resultados indican que los pacientes evaluados a largo plazo estaban más satisfechos con la combinación (1 y 2 comprimidos) en comparación con 1 000 mg de paracetamol (-0,28 [-0,51; -0,05], $p = 0,0152$ y -0,43 [-0,66; -0,20], $p = 0,0002$, resp.), pero no en comparación con 400 mg de ibuprofeno.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Ibuprofeno

Absorción

El ibuprofeno se absorbe bien a partir del tracto gastrointestinal. Los niveles plasmáticos del ibuprofeno procedentes de este medicamento se detectan a partir de los 5 minutos, alcanzándose las concentraciones plasmáticas máximas 1-2 horas después de ingerirlo con el estómago vacío. Cuando este medicamento se toma con alimento, los niveles plasmáticos máximos de ibuprofeno son más bajos y se alcanzan con una mediana de 25 minutos más tarde, aunque el grado de absorción general es equivalente.

Distribución

Ibuprofeno se une ampliamente a las proteínas plasmáticas. Ibuprofeno se difunde en el líquido sinovial.

Biotransformación

Ibuprofeno se metaboliza en el hígado a dos metabolitos principales con excreción primaria a través de los riñones, ya sea como tales o como conjugados principales, junto con una cantidad insignificante de ibuprofeno inalterado.

Eliminación

La excreción a través de los riñones es rápida y completa. La semivida de eliminación es de aproximadamente 2 horas.

En estudios limitados, el ibuprofeno aparece en la leche materna en concentraciones muy bajas.

No se han observado diferencias significativas en el perfil farmacocinético del ibuprofeno en la población de edad avanzada.

Paracetamol

Absorción

El paracetamol se absorbe bien a partir del tracto gastrointestinal.

Cuando este medicamento se toma con alimento, los niveles plasmáticos máximos de paracetamol son más bajos y se alcanzan con una mediana de 55 minutos más tarde, aunque el grado de absorción general era equivalente.

Distribución

La unión a proteínas plasmáticas es insignificante a las concentraciones terapéuticas habituales, aunque es dependiente de la dosis. Los niveles plasmáticos del paracetamol a partir de este medicamento se detectan a partir de los 5 minutos, alcanzándose las concentraciones plasmáticas máximas 0,5-0,67 horas después de tomarlo con el estómago vacío.

Biotransformación

El paracetamol se metaboliza en el hígado.

Tras la sobredosis de paracetamol puede acumularse un metabolito hidroxilado menor, que normalmente se produce en cantidades muy pequeñas por la acción de oxidasas de función mixta en el hígado y se detoxifica mediante la conjugación con el glutatión hepático, y puede causar daño hepático.

Eliminación

El paracetamol se excreta principalmente en la orina conjugado con glucurónido y con sulfato (aproximadamente el 10 % conjugado con glucurónido). Menos del 5 % se excreta como paracetamol intacto. La semivida de eliminación es de aproximadamente 3 horas.

No se han observado diferencias significativas en el perfil farmacocinético del paracetamol en la población de edad avanzada.

Los perfiles de biodisponibilidad y farmacocinético del paracetamol y el ibuprofeno tomados según este medicamento no se ven alterados cuando se toman en combinación como dosis únicas o repetidas.

Este medicamento se ha formulado usando una tecnología que libera simultáneamente el paracetamol y el ibuprofeno, de modo que los principios activos proporcionan un efecto combinado.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

El perfil de seguridad toxicológica del paracetamol y el ibuprofeno se ha establecido en experimentos con animales y en humanos a partir de la amplia experiencia clínica. No existen nuevos datos preclínicos de relevancia para el prescriptor que sean adicionales a los datos ya presentados en esta ficha técnica.

Paracetamol:

El paracetamol, a dosis hepatotóxicas, mostró potencial genotóxico y carcinogénico (tumores en hígado y vejiga) en ratones y ratas. Sin embargo, se considera que esta actividad genotóxica y carcinogénica está relacionada con cambios en el metabolismo del paracetamol a dosis/concentraciones altas y no representa un riesgo para el uso clínico.

No se dispone de estudios convencionales en los que se utilicen los estándares aceptados actualmente para la evaluación de la toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

Ibuprofeno:

En experimentos con animales, la toxicidad subcrónica y crónica del ibuprofeno se observó principalmente como lesiones y ulceraciones en el tracto gastrointestinal. Los estudios in vitro e in vivo no proporcionaron evidencias clínicamente relevantes de potencial mutagénico del ibuprofeno. En los estudios en ratas y ratones no se encontraron evidencias de efectos carcinogénicos del ibuprofeno. El ibuprofeno causó la inhibición de la ovulación en conejas, así como la alteración de la implantación en diversas especies animales (conejo, rata y ratón). Los estudios experimentales han demostrado que el ibuprofeno atraviesa la placenta. A dosis tóxicas para la madre se observó una mayor incidencia de malformaciones (defectos en el tabique ventricular).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Almidón de maíz
Crospovidona (tipo A) (E1202)
Sílice coloidal anhidra (E551)
Povidona K-30 (E1201)
Almidón de maíz pregelatinizado
Talco (E553b)
Ácido esteárico (50)

Material de recubrimiento

Poli(alcohol vinílico) (E1203)
Talco (E553b)
Macrogol 3350 (E1521)
Dióxido de titanio (E171)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

4 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blísteres de aluminio-PVC/PVDC en cajas de cartón de 10, 12, 16 o 20 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

89.116

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

Junio 2024

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Junio 2023

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