

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Antidol plus 500 mg/200 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto 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.

Comprimidos de color gris, ovalados, recubiertos con película, con brillo y con el código "200 M 500" en una de las caras. Longitud del comprimido 18,9 – 19,4 mm y anchura del comprimido 8,9 – 9,3 mm.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento sintomático ocasional del dolor leve a moderado.

Antidol plus está especialmente indicado para el dolor que no se ha aliviado con ibuprofeno o paracetamol solo.

Antidol plus está indicado en adultos mayores de 18 años.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Para uso durante un breve periodo (durante no más de 3 días).

El paciente debe consultar al médico si los síntomas persisten o empeoran o si el medicamento fuera necesario durante más de 3 días. Este medicamento es para uso durante un breve periodo y no se recomienda su uso durante más de 3 días.

Es posible reducir al mínimo las reacciones adversas utilizando la dosis eficaz más baja durante un periodo de tratamiento lo más corto posible que permita controlar los síntomas (ver sección 4.4).

Adultos

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

La dosis máxima es de seis comprimidos (1.200 mg de ibuprofeno, 3.000 mg de paracetamol) en cualquier período de 24 horas.

Edad avanzada

No se precisan ajustes especiales de la dosis (ver sección 4.4).

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

Población pediátrica

Este medicamento está contraindicado en niños y adolescentes menores de 18 años.

Insuficiencia renal

En caso de insuficiencia renal (tasa de filtración glomerular 10-50 ml/min), la dosis única no debe exceder 500 mg de paracetamol (un comprimido) y el intervalo entre dosis únicas debe ser de al menos seis horas. Para pacientes con insuficiencia renal grave, ver sección 4.3.

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática o síndrome de Gilbert, se debe reducir la dosis o prolongar el intervalo entre dosis. La dosis diaria no debe exceder los 2 g de paracetamol (4 comprimidos). Para pacientes con insuficiencia hepática grave, ver sección 4.3.

La dosis diaria tampoco debe superar los 2 g de paracetamol/día (4 comprimidos) en las siguientes situaciones clínicas:

- adultos que pesan menos de 50 kg,
- alcoholismo crónico,
- deshidratación,
- desnutrición crónica.

Forma de administración

Vía oral.

Los comprimidos se deben tomar con 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 con el ácido acetilsalicílico u otros medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs),
- en pacientes con úlcera péptica/hemorragia activa o recurrente (dos o más episodios distintos de ulceración o hemorragia comprobada),
- en pacientes con antecedentes de hemorragia o perforación gastrointestinal, relacionados con el tratamiento previo con AINE. En pacientes con hemorragia cerebrovascular u otras hemorragias activas,
- en pacientes con hemorragia cerebrovascular u otra hemorragia activa,
- en pacientes con insuficiencia hepática grave, insuficiencia renal grave o insuficiencia cardíaca grave (clase IV de la NYHA) (ver sección 4.4),
- en pacientes con trastornos hematopoyéticos inexplicables,
- en pacientes con deshidratación severa (causada por vómitos, diarrea o ingesta insuficiente de líquidos),
- en uso concomitante con otros medicamentos que contienen paracetamol: mayor riesgo de efectos adversos graves (ver sección 4.5),
- durante el último trimestre del embarazo por riesgo de cierre prematuro del conducto arterioso fetal con posible hipertensión pulmonar (ver sección 4.6),
- niños y adolescentes menores de 18 años.
-

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Ibuprofeno

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

Este medicamento es para uso durante un breve periodo y no se recomienda su uso durante más de 3 días.

El uso concomitante con AINEs, incluidos los inhibidores específicos de la ciclooxigenasa-2, aumenta el riesgo de reacciones adversas (ver sección 4.5) y se debe evitar.

Edad avanzada

Los pacientes de edad avanzada tienen una mayor frecuencia de reacciones adversas a los AINEs, especialmente hemorragia gastrointestinal y perforación, que pueden ser mortales (ver sección 4.2).

Se requiere precaución en pacientes con ciertas condiciones:

- trastorno congénito del metabolismo de las porfirinas (p.ej., porfiria intermitente aguda),
- deshidratación,
- directamente después de una cirugía mayor.

Muy raramente se observan reacciones de hipersensibilidad aguda grave (p.ej., shock anafiláctico).

Ante los primeros signos de una reacción de hipersensibilidad después de tomar/administrar ibuprofeno, se debe interrumpir el tratamiento. Las medidas médicamente requeridas, de acuerdo con los síntomas, se deben iniciar por personal especializado.

En pacientes con asma, rinitis alérgica estacional, hinchazón de la mucosa nasal (p.ej., pólipos nasales), enfermedad pulmonar obstructiva crónica o infección crónica de las vías respiratorias (especialmente si está relacionada con síntomas similares a la rinitis alérgica), reacciones a los AINEs, como exacerbaciones del asma (denominada intolerancia a los analgésicos/analgésicos-asma), edema de Quincke o urticaria son más frecuentes que en otros pacientes. Se recomienda precaución especial en estos pacientes (preparación para emergencias). Esto también es aplicable a pacientes que son alérgicos a otras sustancias, p.ej., con reacciones cutáneas, prurito o urticaria.

Mediante el consumo concomitante de alcohol, los efectos adversos relacionados con el principio activo, en particular los que afectan al tracto gastrointestinal o al sistema nervioso central, pueden aumentar con el uso de AINEs.

Trastornos respiratorios

En pacientes que padecen o tienen antecedentes de asma bronquial o enfermedad alérgica, se ha informado que los AINEs precipitan el broncoespasmo.

Insuficiencia cardiovascular, renal y hepática

La administración de AINEs puede causar una reducción dependiente de la dosis en la formación de prostaglandinas y precipitar la insuficiencia renal. Los pacientes con mayor riesgo de esta reacción son aquellos con insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca, disfunción hepática, los que toman diuréticos y los pacientes de edad avanzada. En estos pacientes se debe controlar la función renal (ver sección 4.3). El tratamiento se debe interrumpir en aquellos pacientes que desarrollen insuficiencia renal grave (ver sección 4.3)

Efectos cardiovasculares y cerebrovasculares

Pacientes con antecedentes de hipertensión y/o insuficiencia cardíaca congestiva de leve a moderada requieren un seguimiento y asesoramiento adecuados, ya que se han notificado casos de retención de líquidos y edema en asociación con el tratamiento con AINEs.

Los estudios clínicos sugieren que el uso de ibuprofeno, particularmente en dosis altas (2.400

mg/día), puede estar asociado con un pequeño aumento del riesgo de eventos trombóticos arteriales (p.ej., infarto de miocardio o accidente cerebrovascular). En general, los estudios epidemiológicos no sugieren que las dosis bajas de ibuprofeno (p.ej., ≤ 1.200 mg/día) estén asociadas con un mayor riesgo de eventos trombóticos arteriales.

Los pacientes con hipertensión no controlada, insuficiencia cardíaca congestiva (NYHA II-III), cardiopatía isquémica establecida, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebrovascular solo se deben tratar con ibuprofeno después de una cuidadosa consideración y se debe evitar las dosis altas (2.400 mg/día).

Se debe tener especial consideración antes de iniciar un tratamiento a largo plazo en pacientes con factores de riesgo de eventos cardiovasculares (p. ej., hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, tabaquismo), especialmente si se requieren dosis altas de ibuprofeno (2.400 mg/día).

Se han notificado casos de síndrome de Kounis en pacientes tratados con Antidol plus. El síndrome de Kounis se ha definido como los síntomas cardiovasculares secundarios a una reacción alérgica o de hipersensibilidad asociada a la constricción de las arterias coronarias y que puede desembocar en un infarto de miocardio.
ibuprofeno (2.400 mg/día).

Hemorragia gastrointestinal, ulceración y perforación

Se han reportado hemorragias, ulceraciones y perforaciones gastrointestinales (GI), que pueden ser mortales, con todos los AINEs en cualquier momento durante el tratamiento, con o sin síntomas de advertencia o antecedentes de eventos GI graves.

El riesgo de hemorragia GI, ulceración o perforación es mayor con dosis crecientes de AINEs, en pacientes con antecedentes de úlcera, especialmente 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 disponible. Se debe considerar la combinación con agentes protectores (p. ej., misoprostol o inhibidores de la bomba de protones) para estos pacientes, y también para pacientes que requieren dosis bajas concomitantes de ácido acetilsalicílico u otros medicamentos que puedan aumentar el riesgo gastrointestinal (ver a continuación y 4.5).

Los pacientes con antecedentes de toxicidad GI, en particular los pacientes de edad avanzada, deben informar de cualquier síntoma abdominal inusual (especialmente hemorragia GI), especialmente en las etapas iniciales del tratamiento.

Se debe tener precaución en pacientes que reciben medicamentos concomitantes que podrían aumentar el riesgo de ulceración o hemorragia, como corticosteroides orales, anticoagulantes como warfarina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o agentes antiplaquetarios como el ácido acetilsalicílico (ver sección 4.5).

Cuando se presente hemorragia GI o ulceración en pacientes que reciben medicamentos que contienen ibuprofeno, se debe suspender el tratamiento.

Los AINEs se deben administrar con precaución a los pacientes con antecedentes de enfermedad gastrointestinal (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn), ya que estas afecciones se pueden exacerbar (ver sección 4.8).

LES y enfermedad mixta del tejido conjuntivo

En pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) y enfermedad mixta del tejido conjuntivo, puede haber un mayor riesgo de meningitis aséptica (ver sección 4.8).

Reacciones cutáneas adversas graves (RCAG)

Se han notificado reacciones cutáneas adversas graves (RCAG), incluidos la dermatitis exfoliativa, el eritema multiforme, el síndrome de Stevens-Johnson (SJS), la necrólisis epidérmica tóxica (NET), la

reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome DRESS) y la pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA), que pueden poner en peligro la vida o ser mortales, en relación con el uso de ibuprofeno (ver sección 4.8). La mayoría de estas reacciones se produjeron durante el primer mes de tratamiento.

Si aparecen signos y síntomas indicativos de estas reacciones se debe retirar inmediatamente el ibuprofeno y considerar un tratamiento alternativo (según proceda).

En casos excepcionales, pueden presentarse infecciones cutáneas graves y complicaciones de tejidos blandos durante una infección por varicela. Hasta la fecha, no se puede descartar el papel contribuyente de los AINEs en el empeoramiento de estas infecciones. Por lo tanto, es recomendable evitar el uso de ibuprofeno en caso de varicela.

Alteraciones de la fertilidad femenina

Ver sección 4.6.

Enmascaramiento de síntomas de infecciones subyacentes

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

Defectos de la coagulación

Ibuprofeno puede inhibir temporalmente la función de las plaquetas sanguíneas (agregación de trombocitos). Por lo tanto, los pacientes con alteraciones de la coagulación deben ser monitorizados cuidadosamente.

Dolor de cabeza por abuso de medicamentos

El uso prolongado de cualquier tipo de analgésico para los dolores de cabeza puede empeorarlos. Si se experimenta o se sospecha esta situación, se debe obtener consejo médico y se debe interrumpir el tratamiento. El diagnóstico de cefalea por uso excesivo de medicación (MOH, por sus siglas en inglés) se debe sospechar en pacientes que tienen cefaleas frecuentes o diarias a pesar de (o debido a) el uso regular de medicamentos para la cefalea.

Otras consideraciones

En términos generales, la ingesta habitual de analgésicos, especialmente en combinación con varios principios activos analgésicos, puede provocar un daño renal permanente con riesgo de insuficiencia renal (nefropatía por analgésicos). Este riesgo puede aumentar bajo el esfuerzo físico asociado con la pérdida de sal y la deshidratación. Por lo tanto, se debe evitar.

Paracetamol

Se recomienda precaución si se administra paracetamol a pacientes con:

- insuficiencia renal,
- insuficiencia hepática,
- síndrome de Gilbert,
- hepatitis aguda,
- deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa,
- anemia hemolítica,
- abuso de alcohol/alcoholismo crónico,
- desnutrición crónica, bajo índice de masa corporal, anorexia,
- deshidratación,
- administración concomitante de medicamentos que afectan a la función hepática (ver sección 4.5).

Existe riesgo de daño hepático grave en caso de sobredosis. El riesgo de sobredosis de paracetamol

aumenta en pacientes con enfermedad hepática alcohólica no cirrótica. Se debe buscar atención médica inmediata en caso de sobredosis, incluso si el paciente se siente bien, debido al riesgo de daño hepático grave y tardío. En caso de alcoholismo crónico, se recomienda precaución (ver también sección 4.2).

Durante el tratamiento con paracetamol, no se debe utilizar alcohol.

Se debe advertir a los pacientes que no tomen otros productos que contengan paracetamol al mismo tiempo debido al riesgo de daño hepático grave en caso de sobredosis (ver secciones 4.3 y 4.9).

La administración única de varias veces la dosis máxima diaria de paracetamol puede dañar gravemente el hígado. En tales casos, la inconsciencia no ocurre. Sin embargo, se debe buscar asistencia médica inmediata en caso de sobredosis, incluso si el paciente se siente bien, debido al riesgo de daño hepático grave, retardado e irreversible (ver sección 4.9).

Las enfermedades hepáticas subyacentes aumentan el riesgo de daño hepático relacionado con paracetamol. Los pacientes que hayan experimentado deterioro de la función hepática o renal deben consultar a un médico antes de usar este medicamento.

Se recomienda una reducción de la dosis en pacientes que muestran signos de empeoramiento de la función hepática. El tratamiento se debe interrumpir en aquellos pacientes que desarrollen insuficiencia hepática grave (ver sección 4.3).

En pacientes con depleción de glutatión, el uso de paracetamol puede aumentar el riesgo de acidosis metabólica (ver sección 4.9).

Se recomienda precaución si se administra paracetamol junto 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 de glutatión (por ejemplo, alcoholismo crónico), así como los que utilizan dosis máximas diarias de paracetamol. Se recomienda una estrecha vigilancia, incluida la medición de 5-oxoprolina en orina.

Posibles interferencias de pruebas de laboratorio

La ingesta de paracetamol puede influir en la determinación del ácido úrico por el ácido fosfotúngstico, así como en la determinación del azúcar en sangre por la glucosa oxidasa peroxidasa.

Pruebas de orina

Paracetamol en dosis terapéuticas puede interferir en la determinación de ácido 5-hidroxiindolacético (5HIAA) y provocar resultados falsos positivos. Las determinaciones falsas pueden eliminarse si se evita la ingestión de paracetamol varias horas antes y durante la obtención de la muestra de orina.

Antidol plus contiene sodio

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Este medicamento (como cualquier otro medicamento que contenga paracetamol) está contraindicado en combinación con otros medicamentos que contengan paracetamol - mayor riesgo de efectos adversos graves (ver sección 4.3).

Este medicamento no se debe tomar con otros medicamentos que contengan ibuprofeno, ácido acetilsalicílico, salicilatos o con cualquier otro medicamento antiinflamatorio (AINEs) a menos que lo indique un médico, ya que pueden aumentar el riesgo de efectos adversos.

Este medicamento (como cualquier otro medicamento que contenga ibuprofeno y AINEs) se debe usar con precaución en combinación con:

- Anticoagulantes: los AINEs pueden potenciar los efectos de los anticoagulantes, como warfarina (ver

sección 4.4).

- Antihipertensivos (inhibidor de la ECA, beta bloqueantes y antagonistas de la angiotensina II) y diuréticos: los AINEs pueden reducir los efectos de estos medicamentos. En algunos pacientes con función renal comprometida (p. ej., pacientes deshidratados o pacientes de edad avanzada con función renal comprometida), la administración concomitante de un inhibidor de la ECA, un beta bloqueante o un antagonista de la angiotensina II y agentes que inhiben la ciclo-oxigenasa puede provocar un mayor deterioro de la función renal, incluyendo una posible insuficiencia renal aguda, que suele ser reversible. Por lo tanto, la combinación se debe administrar con precaución, especialmente en pacientes de edad avanzada. Los pacientes deben estar adecuadamente hidratados y se debe considerar la monitorización de la función renal después del inicio de la terapia concomitante y periódicamente a partir de entonces. Los diuréticos pueden aumentar el riesgo de nefrotoxicidad de los AINEs.
- La administración concomitante de ibuprofeno y diuréticos ahorradores de potasio puede provocar hiperpotasemia (se recomienda controlar el potasio sérico).
- Agentes antiplaquetarios e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS): aumento del riesgo de hemorragia gastrointestinal (ver sección 4.4).
- Ácido acetilsalicílico: en general, no se recomienda la administración concomitante de ibuprofeno y ácido acetilsalicílico debido a un posible aumento de los efectos adversos. Los datos experimentales sugieren que ibuprofeno puede inhibir competitivamente el efecto de las dosis bajas de ácido acetilsalicílico sobre la agregación plaquetaria cuando se administran de forma concomitante. Si bien existen incertidumbres sobre si se extrapolan estos datos a la situación clínica, no se puede excluir la posibilidad de que el uso regular y a largo plazo de ibuprofeno pueda reducir el efecto cardioprotector del ácido acetilsalicílico en dosis bajas. No se considera probable ningún efecto clínicamente relevante con el uso ocasional de ibuprofeno (ver sección 5.1).
- Glucósidos cardíacos: los AINEs pueden exacerbar la insuficiencia cardíaca, reducir la TFG y aumentar los niveles de glucósidos en plasma. El uso concomitante de ibuprofeno con digoxina puede aumentar el nivel sérico de digoxina. Por lo general, no se requiere un control de digoxina sérica en el uso correcto (máximo durante 3 días).
- Colestiramina: la administración concomitante de ibuprofeno y colestiramina puede reducir la absorción de ibuprofeno en el tracto gastrointestinal. Sin embargo, se desconoce el significado clínico.
- Ciclosporina: aumento del riesgo de nefrotoxicidad.
- Corticosteroides: aumento del riesgo de ulceración o hemorragia gastrointestinal (ver sección 4.4).
- Diuréticos: reducción del efecto diurético. Los diuréticos pueden aumentar el riesgo de nefrotoxicidad de los AINEs.
- Litio: disminución de la eliminación de litio. Por lo general, no se requiere un control de suero-litio en el uso correcto (máximo durante 3 días).
- Metotrexato: existe evidencia del potencial aumento de los niveles plasmáticos de metotrexato. La administración de ibuprofeno dentro de las 24 horas anteriores o posteriores a la administración de metotrexato puede provocar concentraciones elevadas de metotrexato y un aumento de su efecto tóxico.
- Mifepristona: los AINEs no se deben utilizar durante 8-12 días después de la administración de mifepristona, ya que los AINEs pueden reducir el efecto de la mifepristona.
- Fenitoína: el uso concomitante de ibuprofeno con fenitoína puede aumentar el nivel sérico de fenitoína. por regla general, no se requiere un control de los niveles de fenitoína sérica en el uso correcto (máximo durante 3 días).
- Antibióticos de quinolona: los datos en animales indican que los AINEs pueden aumentar el riesgo de convulsiones asociadas con los antibióticos de quinolona. Los pacientes que toman AINEs y quinolonas pueden tener un mayor riesgo de desarrollar convulsiones.
- Sulfonilureas: las investigaciones clínicas han demostrado interacciones entre los AINEs y los antidiabéticos (sulfonilureas). Se informaron casos raros de hipoglucemia en pacientes con administración concomitante de sulfonilurea e ibuprofeno. Se recomienda comprobar los valores de glucosa en sangre como medida de precaución en caso de ingesta concomitante.
- Tacrolimús: posible aumento del riesgo de nefrotoxicidad cuando los AINEs se administran con tacrolimús.
- Zidovudina: mayor riesgo de toxicidad hematológica con AINEs administrados con zidovudina. Existe evidencia de un mayor riesgo de hemartrosis y hematoma en hemofílicos VIH (+) que reciben tratamiento concomitante con zidovudina e ibuprofeno.
- Aminoglucósidos: los AINEs pueden reducir la excreción de aminoglucósidos.

- Probenecid y sulfinpirazona: los medicamentos que contienen probenecid o sulfinpirazona pueden retrasar la excreción de ibuprofeno.
- Inhibidores de CYP2C9: la administración concomitante de ibuprofeno con inhibidores de CYP2C9 puede aumentar la exposición a ibuprofeno (sustrato de CYP2C9). En un estudio con voriconazol y fluconazol (inhibidores de CYP2C9), se demostró un aumento de la exposición al (S)-(+)-ibuprofeno de aproximadamente un 80 a un 100 %. Se debe considerar la reducción de la dosis de ibuprofeno cuando se administran inhibidores de CYP2C9 concomitantemente, particularmente cuando se administran dosis altas de ibuprofeno con voriconazol o fluconazol.
- Extractos de hierbas: Ginkgo biloba puede potenciar el riesgo de hemorragia con AINEs.

Este medicamento (como cualquier otro medicamento que contenga paracetamol) debe usarse con precaución en combinación con:

- Cloranfenicol: aumento de la concentración plasmática de cloranfenicol.
- Colestiramina: la velocidad de absorción de paracetamol se ve reducida por la colestiramina. Por lo tanto, la colestiramina no se debe tomar dentro de una hora si se requiere analgesia máxima.
- Sustancias activas que aumentan el vaciado gástrico, p.ej., metoclopramida y domperidona: aumenta la absorción de paracetamol. Sustancias activas que disminuyen el vaciado gástrico: la absorción de paracetamol puede disminuir con sustancias activas que disminuyen el vaciado gástrico, p.ej., propantelina, antidepresivos con propiedades anticolinérgicas y analgésicos narcóticos.
- Warfarina/anticoagulantes: el efecto anticoagulante de la warfarina y otras cumarinas se puede ver potenciado por el uso regular prolongado de paracetamol con un mayor riesgo de hemorragia; las dosis ocasionales no tienen un efecto significativo.
- Zidovudina: aumento de la frecuencia de neutropenia. Por lo tanto, paracetamol y zidovudina solo se deben administrar de forma concomitante por recomendación médica.
- Probenecid: se inhibe la conjugación de paracetamol con ácido glucurónico, lo que provoca una reducción del aclaramiento de paracetamol de aproximadamente un 50%. En pacientes que toman simultáneamente probenecid, se debe considerar una reducción de la dosis de paracetamol.
- Sustancias hepatotóxicas (ver sección 4.4) o medicamentos que inducen enzimas microsomales hepáticas (ver sección 4.9): La hepatotoxicidad de paracetamol se puede ver potenciada por la administración concomitante de medicamentos que afectan al hígado, como barbitúricos, antidepresivos tricíclicos y alcohol.
- Se ha notificado hepatotoxicidad grave a dosis terapéuticas o sobredosis moderadas de paracetamol en pacientes que reciben isoniazida sola o con otros medicamentos para la tuberculosis.
- Flucloxacilina: la ingesta concomitante se ha asociado con acidosis metabólica con desequilibrio aniónico alto, especialmente en pacientes con factores de riesgo (ver sección 4.4).
-

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo:

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

Por la presencia de ibuprofeno

La inhibición de la síntesis de prostaglandinas puede afectar negativamente al embarazo y/o al desarrollo embrionario/fetal. Los datos de estudios epidemiológicos sugieren un mayor riesgo de aborto espontáneo y de malformación cardíaca y gastrosquisis después del uso de un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas al principio del embarazo. El riesgo absoluto de malformación cardiovascular se incrementó desde menos del 1 % hasta aproximadamente el 1,5 %. Se cree que el riesgo aumenta con la dosis y la duración del tratamiento. En animales, se ha demostrado que la administración de un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas produce un aumento de las pérdidas antes y después de la implantación y la letalidad embriofetal. Además, se ha informado un aumento de la incidencia de diversas malformaciones, incluidas las cardiovasculares, en animales que recibieron un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas durante el período organogénico.

A partir de la semana 20 de embarazo, el uso de ibuprofeno puede provocar oligohidramnios como resultado de una disfunción renal fetal. Esto puede ocurrir poco después del inicio del tratamiento y habitualmente es reversible mediante la interrupción de este. Además, se han notificado casos de

constricción del conducto arterioso tras el tratamiento en el segundo trimestre, la mayoría de los cuales se resolvieron tras la interrupción del tratamiento.

Por lo tanto, no se debe utilizar ibuprofeno durante los dos primeros trimestres del embarazo a no ser que sea claramente necesario. Si se usa ibuprofeno en mujeres que desean quedarse embarazadas o durante el primer o el segundo trimestre del embarazo, la dosis debe ser lo más baja posible y el tratamiento lo más corto posible.

Deberá considerarse llevar a cabo un control prenatal en busca de indicios de oligohidramnios y constricción del conducto arterioso tras la exposición al ibuprofeno durante varios días desde la semana gestacional 20 en adelante. El tratamiento con ibuprofeno deberá interrumpirse en caso de hallarse oligohidramnios o constricción del conducto arterioso.

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

- toxicidad cardiopulmonar (constricción/ cierre prematuro del ductus arterioso e hipertensión pulmonar);
- disfunción renal (véase más arriba);

a la madre y al recién nacido, al final del embarazo, a:

- posible prolongación del tiempo de sangrado, un efecto antiagregante que puede producirse incluso a dosis muy bajas;
- inhibición de las contracciones uterinas que da lugar a un parto retrasado o prolongado.

En consecuencia, paracetamol/ibuprofeno está contraindicado durante el tercer trimestre de embarazo (ver sección 4.3).

Por la presencia de paracetamol

Una gran cantidad de datos en mujeres embarazadas indican la ausencia de toxicidad fetal/neonatal o malformaciones congénitas.

Los estudios epidemiológicos sobre el desarrollo neurológico de niños expuestos a paracetamol en el útero muestran resultados no concluyentes. Si es clínicamente necesario, puede utilizarse paracetamol durante el embarazo, pero debe usarse la dosis mínima eficaz durante el menor tiempo posible y con la menor frecuencia posible.

Lactancia

Ibuprofeno y sus metabolitos pueden pasar en cantidades muy pequeñas (0,0008% de la dosis materna) a la leche materna. Dado que hasta la fecha no se conocen efectos nocivos para los lactantes, normalmente no es necesaria la interrupción de la lactancia durante el tratamiento a corto plazo con ibuprofeno a la dosis recomendada.

Después de la administración oral, paracetamol se excreta en la leche materna, pero no en una cantidad clínicamente significativa. Los datos publicados disponibles no contraindican la lactancia.

En consecuencia, paracetamol se puede utilizar según las recomendaciones durante la lactancia.

Fertilidad

Existe evidencia limitada de que los medicamentos que inhiben la síntesis de ciclooxigenasa/prostaglandina pueden afectar la fertilidad femenina por un efecto sobre la ovulación y no se recomiendan en mujeres que intentan concebir. Esto es reversible al suspender el tratamiento. En mujeres que tengan dificultades para concebir o que estén siendo investigadas por infertilidad, se debe considerar la retirada del producto.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de paracetamol/ibuprofeno sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Los efectos indeseables como mareos, somnolencia, fatiga y alteraciones visuales son

posibles después de tomar AINEs. Los pacientes que experimenten estas reacciones adversas no deben conducir ni utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Los ensayos clínicos con ibuprofeno/paracetamol no han indicado otros efectos adversos distintos de los del ibuprofeno o paracetamol por separado.

Con las siguientes reacciones adversas, se debe tener en cuenta que son predominantemente dependientes de la dosis y varían entre individuos.

Las reacciones adversas más comúnmente observadas son de naturaleza gastrointestinal. Se pueden producir úlceras pépticas, perforación o hemorragia GI, en ocasiones mortales, especialmente en los pacientes de edad avanzada (ver sección 4.4). Tras la administración se han notificado náuseas, vómitos, diarrea, flatulencia, estreñimiento, dispepsia, dolor abdominal, melena, hematemesis, estomatitis ulcerosa, exacerbación de colitis y enfermedad de Crohn (ver sección 4.4). Con menor frecuencia se ha observado gastritis. En particular, el riesgo de hemorragia gastrointestinal depende del rango de dosis y la duración del uso.

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

Los estudios clínicos sugieren que el uso de ibuprofeno, particularmente a dosis altas (2.400 mg al día), puede estar asociado con un pequeño aumento del riesgo de eventos trombóticos arteriales (p.ej., infarto de miocardio o accidente cerebrovascular) (ver sección 4.4).

Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas que se han asociado con ibuprofeno solo o paracetamol solo se detallan a continuación, tabuladas por clasificación de órganos y sistemas y frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raros ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, los eventos adversos se presentan en orden decreciente de gravedad.

Clasificación de órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Muy raros	Exacerbación de la inflamación relacionada con la infección (p.ej., desarrollo de fascitis necrosante); Infecciones graves de la piel y complicaciones de los tejidos blandos durante una infección por varicela (en casos excepcionales)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy raros	Trastornos hematopoyéticos ¹
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Se han notificado reacciones de hipersensibilidad ² . Estos pueden consistir en reacciones alérgicas no específicas y anafilaxia
	Poco frecuentes	Urticaria y prurito
	Muy raros	Reacciones severas de hipersensibilidad. Los síntomas pueden incluir: hinchazón de la cara, lengua y laringe, disnea, taquicardia, hipotensión (anafilaxia, angioedema o shock severo) ²

Trastornos psiquiátricos	Muy raros	Confusión, depresión, reacciones psicóticas, alucinaciones
Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuentes Raros Muy raros	Dolor de cabeza, mareos, insomnio, agitación, irritabilidad, cansancio Parestesia, anomalías del sueño Meningitis aséptica ³ , neuritis óptica, somnolencia
Trastornos oculares	Muy raros	Alteración visual. Cualquier paciente con molestias en los ojos se debe someter a un examen oftalmológico
Trastornos del oído y del laberinto	Muy raros	Tinnitus, vértigo, pérdida de la audición
Trastornos cardiacos	Frecuentes	Edema

	Muy raros	Insuficiencia cardíaca, palpitaciones, infarto de miocardio
	Frecuencia no conocida	Síndrome de Kounis
Trastornos vasculares	Muy raros	Hipertensión, vasculitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy raros	Reactividad del tracto respiratorio incluyendo: asma, exacerbación del asma, broncoespasmo, disnea ²
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Molestias gastrointestinales como dolor abdominal, vómitos, diarrea, dispepsia, náuseas, flatulencia, estreñimiento, acidez estomacal y pérdidas de sangre gastrointestinales leves que pueden causar anemia en casos excepcionales
	Poco frecuentes	Úlceras gastrointestinales, potencialmente con sangrado y perforación o hemorragia gastrointestinal, melena, hematemesis ⁴ , estomatitis ulcerosa, exacerbación de colitis y enfermedad de Crohn ⁵ , gastritis
	Muy raros	Esofagitis; pancreatitis, formación de estructuras diafragmáticas intestinales
Trastornos hepatobiliares	Muy raros	Disfunción hepática, daño hepático, particularmente en tratamiento a largo plazo, insuficiencia hepática, hepatitis aguda, ictericia ⁶
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Hiperhidrosis
	Poco frecuentes	Varias erupciones en la piel ²
	Muy raros	Reacciones cutáneas adversas graves (RCAG) (incluido el eritema multiforme, la dermatitis exfoliativa, el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica ²), púrpura, alopecia
	No conocida	Reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome DRESS), pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA), reacciones de fotosensibilidad
Trastornos renales y urinarios	Raros	Daño al tejido renal (necrosis papilar)
	Muy raros	Nefrotoxicidad en varias formas, incluyendo nefritis intersticial, síndrome nefrótico, insuficiencia renal aguda y crónica
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy raros	Fatiga, malestar

Exploraciones complementarias	Frecuentes	Aumento de alanina aminotransferasa, aumento de gamma-glutamilttransferasa, pruebas de función hepática anormales con paracetamol Aumento de la creatinina en sangre, aumento de la urea en sangre
	Poco frecuentes	Aumento de aspartato aminotransferasa, aumento de fosfatasa alcalina en sangre, aumento de creatina fosfoquinasa en sangre, disminución de la hemoglobina, aumento del recuento de plaquetas
	Raros	Concentraciones elevadas de ácido úrico en la sangre

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

¹ Los ejemplos incluyen agranulocitosis, anemia, anemia aplásica, anemia hemolítica, leucopenia, neutropenia, pancitopenia y trombocitopenia. Los primeros signos son fiebre, dolor de garganta, úlceras superficiales en la boca, síntomas similares a los de la gripe, agotamiento severo, hemorragias y hematomas inexplicables y hemorragia nasal.

² Se han informado reacciones de hipersensibilidad. Estos pueden consistir en (a) reacciones alérgicas no específicas y anafilaxia, (b) actividad del tracto respiratorio, p.ej., asma, asma agravada, broncoespasmo o disnea, o (c) diversas reacciones cutáneas, p.ej., prurito, urticaria, angioedema y, más raramente, dermatosis ampollosas y exfoliativas (incluyendo necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson y eritema multiforme).

³ El mecanismo patogénico de la meningitis aséptica inducida por medicamentos no se comprende por completo. Sin embargo, los datos disponibles sobre la meningitis aséptica relacionada con AINEs apuntan a una reacción de hipersensibilidad (debido a una relación temporal con la ingesta del medicamento y la desaparición de los síntomas después de la suspensión del medicamento). Cabe destacar que se han notificado casos únicos de meningitis aséptica en pacientes con trastornos autoinmunitarios existentes (como lupus eritematoso sistémico y enfermedad mixta del tejido conjuntivo) durante el tratamiento con ibuprofeno, con síntomas como rigidez de nuca, dolor de cabeza, náuseas, vómitos, fiebre o desorientación. observado (ver sección 4.4).

⁴ A veces mortal, particularmente en pacientes de edad avanzada.

⁵ Ver la sección 4.4.

⁶ En caso de sobredosis, paracetamol puede causar insuficiencia hepática aguda, insuficiencia hepática, necrosis hepática y daño hepático (ver sección 4.9).

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: <http://www.notificaram.es>.

4.9 Sobredosis

Ibuprofeno

En niños, la ingestión de más de 400 mg/kg de ibuprofeno puede causar síntomas. En adultos, la correlación dosis-respuesta es menos clara.

La vida media en sobredosis es de 1,5 a 3 horas.

Síntomas

Los síntomas de sobredosis pueden incluir náuseas, vómitos, dolor abdominal o, más raramente, diarrea. También son posibles nistagmo, visión borrosa, tinnitus, dolor de cabeza y hemorragia gastrointestinal. En intoxicaciones más graves, se observa toxicidad en el sistema nervioso central, manifestándose como vértigo, mareos, somnolencia, ocasionalmente excitación y desorientación o coma. Ocasionalmente, los

pacientes desarrollan convulsiones. En intoxicaciones graves se puede producir acidosis metabólica y prolongarse el tiempo de protrombina/INR, probablemente debido a la interferencia con las acciones de los factores de coagulación circulantes. La insuficiencia renal aguda y el daño hepático pueden ocurrir si hay una coincidencia de deshidratación. La exacerbación del asma es posible en los asmáticos.

Manejo de sobredosis

La gestión debe ser sintomático y de apoyo e incluir el mantenimiento de una vía aérea despejada y el control de los signos vitales y cardíacos hasta que se estabilice. Se debe considerar la administración oral de carbón activado si el paciente se presenta dentro de 1 hora de la ingestión de una cantidad potencialmente tóxica. Si las convulsiones son frecuentes o prolongadas, se deben tratar con diazepam o lorazepam por vía intravenosa. Se deben administrar broncodilatadores para el asma.

Paracetamol

Es posible que se produzca daño hepático en adultos que hayan tomado 10 g (equivalente a 20 comprimidos) o más de paracetamol. La ingestión de 5 g (equivalente a 10 comprimidos) o más de paracetamol puede provocar daño hepático si el paciente presenta uno o más de los factores de riesgo que se indican a continuación:

- Está en tratamiento a largo plazo con carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, primidona, rifampicina, hierba de San Juan u otros medicamentos que inducen las enzimas hepáticas.
- Consume regularmente alcohol en cantidades superiores a las recomendadas.
- Es probable que el glutatión esté agotado, por ejemplo, trastornos alimentarios, fibrosis quística, infección por VIH, inanición, caquexia.

Síntomas

Los síntomas de sobredosis de paracetamol en las primeras 24 horas incluyen palidez, náuseas, vómitos, anorexia y dolor abdominal. El daño hepático puede evidenciarse entre 12 y 48 horas después de la ingestión, ya que las pruebas de la función hepática se vuelven anormales. Pueden producirse anomalías en el metabolismo de la glucosa y acidosis metabólica. En caso de intoxicación grave, la insuficiencia hepática puede evolucionar a encefalopatía, hemorragia, hipoglucemia, edema cerebral y muerte. La insuficiencia renal aguda con necrosis tubular aguda, fuertemente sugerida por el dolor lumbar, la hematuria y la proteinuria, puede desarrollarse incluso en ausencia de daño hepático grave. Se han notificado arritmias cardíacas y pancreatitis.

Manejo de sobredosis

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

Debe considerarse el tratamiento con carbón activado si la sobredosis se ha ingerido antes de una hora. La concentración plasmática de paracetamol debe medirse a las 4 horas o más tarde después de la ingestión (las concentraciones anteriores no son fiables).

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

Si es necesario, debe administrarse al paciente N-acetilcisteína intravenosa, de acuerdo con el programa de dosificación establecido. Si no se producen vómitos, la metionina por vía oral puede ser una alternativa adecuada para zonas remotas, fuera del hospital.

Los pacientes que presenten una disfunción hepática grave más allá de las 24 horas posteriores a la ingestión deben ser tratados de acuerdo con las directrices establecidas.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: paracetamol, combinaciones salvo los psicodélicos. Código ATC: N02BE51

Mecanismo de acción

Las acciones farmacológicas de ibuprofeno y paracetamol difieren en su sitio y modo de acción. Estos modos de acción complementarios son sinérgicos, lo que da como resultado una mayor antinocicepción y antipirexia que los activos individuales solos.

Si bien no está claramente definida la localización exacta y el mecanismo de acción analgésica del paracetamol, parece ser que induce la analgesia por elevación del umbral del dolor. El posible mecanismo puede implicar inhibición de la vía del óxido nítrico mediada por una serie de receptores de los neurotransmisores, incluidos N-metil-D-aspartato y sustancia P.

Ibuprofeno es un derivado del ácido propiónico con actividad analgésica, antiinflamatoria y antipirética. Los efectos terapéuticos de los fármacos como los AINEs se deben a su efecto inhibitorio sobre la enzima ciclooxigenasa, que reduce la síntesis de prostaglandinas.

Farmacodinámica

Los efectos antipiréticos de ibuprofeno se producen por la inhibición central de las prostaglandinas en el hipotálamo. Ibuprofeno inhibe reversiblemente la agregación plaquetaria. En humanos, ibuprofeno reduce el dolor inflamatorio, la hinchazón y la fiebre.

Los datos experimentales sugieren que ibuprofeno puede inhibir competitivamente el efecto de dosis bajas de ácido acetilsalicílico sobre la agregación plaquetaria cuando se administran de forma concomitante. Algunos estudios farmacodinámicos muestran que cuando se tomaron dosis únicas de ibuprofeno de 400mg dentro de las 8 horas anteriores o dentro de 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 existen dudas con respecto a la extrapolación de estos datos a la situación clínica, no se puede excluir la posibilidad de que el uso regular y a largo plazo de ibuprofeno pueda reducir el efecto cardioprotector del ácido acetilsalicílico a dosis bajas. No se considera probable ningún efecto clínicamente relevante con el uso ocasional de ibuprofeno (ver sección 4.5).

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia clínica del medicamento combinado de ibuprofeno 200 mg/ paracetamol 500 mg se investigó en estudios de dolor agudo y crónico.

En un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, 735 pacientes con dolor dental postoperatorio fueron tratados con ½, 1 ó 2 comprimidos del medicamento combinado, o monoterapia con paracetamol o ibuprofeno, o placebo.

- La eficacia de una dosis única se evaluó con el SPRID 0-8 (diferencia en la suma del alivio del dolor y la intensidad del dolor de 0 a 8 horas). Los resultados indican que una dosis única de 1 comprimido de la combinación fue más eficaz que el placebo, 500 y 1000 mg de paracetamol ($p < 0,0001$) y 200 mg de ibuprofeno ($p = 0,0001$). Del mismo modo, una dosis única de 2 comprimidos de la combinación fue más eficaz que el placebo, 1000 mg de paracetamol ($p < 0,0001$) y 400 mg de ibuprofeno ($p = 0,0221$). Un comprimido del producto combinado fue más efectiva que ½ comprimido ($p = 0,0189$), pero no difirió significativamente de 2 comprimidos del producto combinado.
- La eficacia de dosis múltiples del producto combinado (tomadas con al menos 8 horas de diferencia) se evaluó como el 'número de 24 horas completas con ≤ 1 medicamento de rescate' (0, 1, 2, 3 períodos) 72 horas después de la cirugía, con el bienestar de los pacientes de al menos 'bueno'. Los resultados indican que las dosis múltiples del medicamento combinado (½, 1 y 2 comprimidos) fueron más eficaces que el placebo (todas $p < 0,0001$).

En un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, con control activo, 892 pacientes con dolor crónico de rodilla fueron tratados con 1 o 2 comprimidos del producto combinado, o 1000 mg de paracetamol o 400

mg de ibuprofeno en monoterapia durante 13 semanas (TID).

- La eficacia a corto plazo se evaluó con la subescala WOMAC para el dolor (0-100 mm VAS) en el día 10. Los resultados indican que dos comprimidos (no 1 comprimido) de la combinación fueron más efectivas que 1000 mg de paracetamol (-5.3 [-8.5, -2,1]; $p=0,0012$), pero dos comprimidos no difirieron significativamente de 400 mg de ibuprofeno.
- La eficacia a largo plazo se evaluó en la semana 13 como la satisfacción de los pacientes con el medicamento del estudio (Likert de 5 puntos; 1 = excelente, 5 = inaceptable).

Los resultados indican que a largo plazo los pacientes estaban más satisfechos con la combinación (1 y 2 comprimidos) en comparación con 1000 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 comparado con 400 mg de ibuprofeno.

•

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Ibuprofeno

Absorción

Ibuprofeno se absorbe bien en el tracto gastrointestinal y se une ampliamente a las proteínas plasmáticas.

Ibuprofeno se difunde en el líquido sinovial. Después de la administración de una dosis oral única de comprimido de paracetamol/ibuprofeno de 500 mg/200 mg, los niveles plasmáticos de ibuprofeno total (C_{max}) se alcanzaron dentro de los 75 minutos posteriores a la ingestión con el estómago vacío. El valor medio de AUC en plasma y los valores de C_{max} para el ibuprofeno total (ibuprofeno R y S) fueron 61,467 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ y 17,537 $\mu\text{g}/\text{ml}$, respectivamente. Cuando los comprimidos de paracetamol/ibuprofeno 500 mg/200 mg se tomaron con alimentos, los niveles plasmáticos máximos de S-ibuprofeno fueron de 8,934 $\mu\text{g}/\text{ml}$ y se alcanzaron a los 80 minutos. El valor de AUC fue de 33,985 $\mu\text{g h}/\text{ml}$.

Biotransformación y eliminación

Ibuprofeno se metaboliza en el hígado en dos metabolitos principales con excreción primaria por vía renal, ya sea como tales o como conjugados principales, junto con una cantidad insignificante de ibuprofeno inalterado. La excreción renal es rápida y completa. La vida media de eliminación es de aproximadamente 2 horas.

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

No se observan diferencias significativas en el perfil farmacocinético de ibuprofeno en pacientes de edad avanzada.

Paracetamol

Absorción

Paracetamol se absorbe fácilmente en el tracto gastrointestinal. La unión a proteínas plasmáticas es insignificante a las concentraciones terapéuticas habituales, aunque depende de la dosis. Los niveles plasmáticos máximos de paracetamol a partir de comprimidos de 500 mg/200 mg de paracetamol/ibuprofeno se alcanzan 30 minutos después de la ingestión con el estómago vacío. Los valores medios de AUC y C_{max} en plasma para paracetamol fueron de 27,157 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ y 8,969 $\mu\text{g}/\text{ml}$, respectivamente. Cuando los comprimidos de paracetamol/ibuprofeno de 500 mg/200 mg se tomaron con alimentos, los niveles plasmáticos máximos de paracetamol fueron de 5,762 $\mu\text{g}/\text{ml}$ y se produjeron a la hora. El valor de AUC fue de 23,555 $\mu\text{g h}/\text{ml}$.

Biotransformación y eliminación

Paracetamol se metaboliza en el hígado y se excreta en la orina principalmente como conjugados de glucurónido y sulfato, con aproximadamente un 10% como conjugados de glutatión. Menos del 5% se excreta como paracetamol inalterado. La vida media de eliminación es de aproximadamente 3 horas.

Un metabolito menor hidroxilado, que normalmente se produce en cantidades muy pequeñas por las oxidasas de función mixta en el hígado y se desintoxica por conjugación con el glutatión hepático, puede acumularse tras una sobredosis de paracetamol y causar daño hepático.

No se observan diferencias significativas en el perfil farmacocinético de paracetamol en pacientes de edad avanzada.

Combinación de ibuprofeno y paracetamol

La biodisponibilidad y los perfiles farmacocinéticos de ibuprofeno y paracetamol tomados como este medicamento no se alteran cuando se toman en combinación como dosis única o repetida.

Este medicamento está formulado con una tecnología que libera simultáneamente ibuprofeno y paracetamol, de modo que los principios activos producen un efecto combinado.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

El perfil de seguridad toxicológica del ibuprofeno y paracetamol se ha establecido en experimentos con animales y en humanos a partir de una amplia experiencia clínica. No existen nuevos datos preclínicos de relevancia para el médico que se sumen a los ya presentados en esta Ficha Técnica.

Ibuprofeno supone un riesgo para el medio ambiente acuático (ver sección 6.6).

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

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:

Croscarmelosa sódica
Hidroxipropilcelulosa
Celulosa microcristalina
Sílice coloidal anhidra
Ácido esteárico
Estearato de magnesio

Recubrimiento del comprimido:

Copolímero de injerto de macrogol y poli(alcohol vinílico)
Talco
Pigmento nacarado a base de mica (mica/dióxido de titanio (E-171))
Monocaprilcaprato de glicerol
Poli(alcohol vinílico)
Dióxido de titanio (E-171)
Óxido de hierro negro (E-172)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blísteres de aluminio/PVC/PVDC opaco de color blanco en estuches:
10 o 20 comprimidos recubiertos con película.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratorios Cinfa, S.A.
Carretera Olaz-Chipi, 10. Polígono Industrial Areta
31620 Huarte (Navarra) - España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

89.654

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

Junio 2024

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Junio 2024

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/>