FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Comboval 10 mg/ml + 3 mg/ml solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml contiene 10 mg de paracetamol y dihidrato de ibuprofeno de sodio que corresponde a 3 mg de ibuprofeno.
Cada vial de 100 ml contiene 1000 mg de paracetamol y dihidrato de ibuprofeno de sodio que corresponde a 300 mg de ibuprofeno.

Excipiente con efecto conocido:
35 mg de sodio por 100 ml (0,35 mg/ml).
1,52 mmol de sodio por 100 ml (0,0152 mmol/ml).

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para perfusión.
Solución transparente, incolora, exenta de partículas visibles, con un pH de 6,3-7,3 y una osmolalidad de 285-320 mOsmol/kg.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Comboval está indicado en adultos para el tratamiento sintomático a corto plazo del dolor moderado agudo, cuando una administración por vía intravenosa sea considerada como clínicamente necesaria y/o cuando no sean posibles otras vías de administración.

4.2. Posología y forma de administración

Posología
Para administración intravenosa y uso a corto plazo solo, durante un máximo de dos días. Pueden minimizarse los efectos adversos mediante el uso de la dosis mínima efectiva durante el periodo más corto necesario para controlar los síntomas (ver sección 4.4).

Adultos (peso > 50 kg)
Administrar un vial (100 ml) como una perfusión de 15 minutos cada 6 horas, cuando sea necesario. No se debe sobrepasar una dosis diaria total de cuatro viales (400 ml), lo que equivale a 4000 mg (4 g) de paracetamol y 1200 mg de ibuprofeno.

Adultos (peso ≤ 50 kg)
Los adultos que pesan 50 kg o menos deben ser dosificados de acuerdo a su peso, a una dosis de 1,5 ml/kg (15 mg/kg de paracetamol + 4,5 mg/kg de ibuprofeno), como una perfusión de 15 minutos cada 6 horas, cuando se necesario. Esto equivale a una dosis única máxima de 75 ml (desechar el medicamento sobrante en el vial) y una dosis diaria total de 3000 mg (3 g) de paracetamol y 900 mg de ibuprofeno.

Población pediátrica

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Este medicamento está contraindicado en pacientes menores de 18 años (ver sección 4.3).

Poblaciones especiales
Pacientes de edad avanzada
Se debe tener precaución con la selección de dosis para un paciente de edad avanzada, en general se comienza con la dosis más baja del rango terapéutico, lo que refleja una frecuencia mayor de disminución de la función hepática, renal o cardíaca y de enfermedad concomitante u otro tratamiento.

Los pacientes de edad avanzada tienen un mayor riesgo de sufrir consecuencias graves de reacciones adversas. Si el uso de un AINE es considerado necesario, debe utilizarse la dosis eficaz más baja durante el período de tiempo más corto posible. Se debe revisar el tratamiento a intervalos regulares, y este se debe suspender si no se observa ningún beneficio o se produce una intolerancia. El paciente debe ser monitorizado periódicamente para detectar hemorragias gastrointestinales durante el tratamiento con AINE.

Insuficiencia renal
Se deben tomar precauciones con la dosis de ibuprofeno en pacientes con insuficiencia renal. Este medicamento está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (ver sección 4.3).

La dosis debe valorarse individualmente. La dosis inicial se debe reducir en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. La dosis debe mantenerse lo más baja posible y utilizarse durante el período de tiempo más corto que sea necesario para controlar los síntomas. Se debe monitorizar la función renal (ver secciones 4.3 y 4.4).

Insuficiencia hepática
El uso de paracetamol a dosis superiores a las dosis recomendadas puede resultar en hepatotoxicidad y hasta en insuficiencia hepática y muerte. En pacientes con factores de riesgo adicionales para la hepatotoxicidad, como insuficiencia hepatocelular, alcoholismo crónico, malnutrición crónica (reservas de glutatión en el hígado bajas), o deshidratación, no se debe sobrepasar una dosis diaria total de 3000 mg (3 g) de paracetamol.

Este medicamento está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.3). Un paciente que presente síntomas y/o signos que sugieran insuficiencia hepática, o con valores de las pruebas de la función hepática anormales, debe ser evaluado en busca de pruebas de una evolución de una reacción hepática más grave durante el tratamiento y se debe interrumpir el tratamiento. Si se desarrollan signos y síntomas clínicos compatibles con una enfermedad hepática, o si se producen manifestaciones sistémicas (p. ej. eosinofilia, erupción, etc.), se debe interrumpir el tratamiento medicamento.

Forma de administración
Este medicamento debe ser administrado como una perfusión intravenosa de 15 minutos.

Como para todas las soluciones para perfusión presentadas en viales de vidrio, debe recordarse que se requiere una supervisión estrecha, especialmente al final de la perfusión, independientemente de la vía de administración. Esta supervisión al final de la perfusión se aplica en particular a una perfusión por vía central, para evitar una embolia gaseosa.

4.3. Contraindicaciones

El uso de este medicamento está contraindicado:

- en pacientes con hipersensibilidad conocida a paracetamol, ibuprofeno, otros AINEs o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1;
- en pacientes con insuficiencia cardíaca grave (clase IV de la NYHA);
- en pacientes con alcoholismo activo, ya que la ingesta excesiva crónica de alcohol puede predisponer a los pacientes a hepatotoxicidad (debido al componente de paracetamol);
- en pacientes que han experimentado asma, urticaria o reacciones de tipo alérgico después de tomar

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

ácido acetilsalicílico u otros AINEs;
- en pacientes con antecedentes de hemorragias gastrointestinales o perforación relacionados con un tratamiento previo con AINE;
- en pacientes con úlcera péptica recurrente/hemorragia activa, o con antecedentes de úlcera péptica/hemorragia (dos o más episodios diferenciados de ulceración o hemorragia demostrados).
- en pacientes con insuficiencia hepática grave o insuficiencia renal grave (ver sección 4.4).
- en pacientes con hemorragia cerebrovascular u otro tipo de hemorragia activa.
- en pacientes con trastornos de la coagulación graves y enfermedades que conlleven un aumento en la propensión a hemorragia;
- en pacientes con deshidratación grave (causada por vómitos, diarrea o un consumo insuficiente de líquidos);
- durante el tercer trimestre del embarazo (ver sección 4.6);
- en pacientes menores de 18 años.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Pueden minimizarse los efectos adversos mediante el uso de la dosis eficaz más baja durante el plazo más corto necesario para controlar los síntomas. Este medicamento debe utilizarse a corto plazo y no se recomienda un uso durante más de 2 días.

El uso concomitante de este medicamento con AINEs, incluso los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2, debe evitarse.

Para evitar el riesgo de sobredosis se debe:
- verificar que los otros fármacos no contienen paracetamol o AINEs,
- respetar la dosis máxima recomendada (ver sección 4. 2).

Acontecimientos cardiovasculares trombóticos
Los estudios clínicos sugieren que el uso de ibuprofeno, en especial con dosis elevadas (2400 mg/día), podría asociarse a un pequeño aumento del riesgo de acontecimientos arteriotrombóticos (por ejemplo, infarto de miocardio o ictus). En general, los estudios epidemiológicos no sugieren que una dosis baja de ibuprofeno (p. ej., 1200 mg/día) esté relacionada con un aumento del riesgo de acontecimientos arteriotrombóticos.

Los pacientes con una hipertensión no controlada, una insuficiencia cardíaca congestiva (clase II-III de la NYHA), una cardiopatía isquémica establecida, una arteriopatía periférica y/o una enfermedad cerebrovascular solo deben recibir tratamiento con ibuprofeno tras una cautelosa evaluación, y se deben evitar las dosis elevadas (2400 mg/día).

También debe realizarse una evaluación cautelosa antes de iniciar un tratamiento a largo plazo en pacientes con factores de riesgo de eventos cardiovasculares (p. ej. hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus y tabaquismo), en especial si se requieren dosis altas de ibuprofeno (2400 mg/día).

Insuficiencia hepática
El uso de paracetamol a dosis superiores a las dosis recomendadas puede resultar en hepatotoxicidad y hasta en insuficiencia hepática y la muerte. Asimismo, en los pacientes con alteración de la función hepática o antecedentes de enfermedad hepática, y que reciben tratamiento con ibuprofeno o paracetamol durante periodos prolongados, se debe monitorizar la función hepática a intervalos regulares, ya que se ha señalado que el ibuprofeno tiene un efecto menor y transitorio sobre las enzimas hepáticas. Se recomienda una reducción de dosis en los pacientes con signos de agravación de la función hepática. Se debe interrumpir el tratamiento en los pacientes que desarrollen una insuficiencia hepática grave (ver sección 4.3).

Se han notificado reacciones hepáticas graves, incluyendo ictericia y casos de hepatitis mortal, aunque raros, con ibuprofeno así como otros AINEs. Si las pruebas de la función hepática anormales persisten o

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

empeoran, o si aparecen signos y síntomas clínicos compatibles con una evolución de enfermedad hepática, o si se observan manifestaciones sistémicas (p. ej. eosinofilia, erupción, etc.), se debe suspender el uso de ibuprofeno. Se ha señalado que ambos fármacos activos causan hepatotoxicidad y hasta insuficiencia hepática, especialmente el paracetamol.

Insuficiencia renal
El paracetamol puede utilizarse en pacientes con enfermedad renal crónica sin ajuste de dosis. Existe un riesgo mínimo de toxicidad debida a paracetamol en pacientes con insuficiencia renal moderada a grave. Sin embargo, debido al componente ibuprofeno presente en este producto, se debe tener precaución al inicio del tratamiento con ibuprofeno en pacientes con deshidratación. Los dos principales metabolitos del ibuprofeno son excretados principalmente en la orina y el deterioro de la función renal puede resultar en su acumulación. La significancia de este hecho es desconocida. Se ha señalado que los AINEs causan varias formas de nefrotoxicidad: nefritis intersticial, síndrome nefrítico e insuficiencia renal. La insuficiencia renal debida al uso de ibuprofeno es normalmente reversible. Se requiere cautela en pacientes con insuficiencia renal, cardíaca o hepática, o en pacientes que estén tomando diuréticos e inhibidores de la ECA y en pacientes de edad avanzada, ya que el uso de AINEs puede provocar el deterioro de la función renal. La dosis debe ser mantenida lo más baja posible y la función renal debe ser monitorizada en estos pacientes. Se debe interrumpir el tratamiento en los pacientes que desarrollen una insuficiencia renal grave (ver sección 4.3).

Uso combinado de inhibidores de la ECA o antagonistas de los receptores de angiotensina, fármacos antiinflamatorios y diuréticos tiazídicos
El uso de un fármaco inhibidor de la ECA (inhibidor de ECA o antagonista de los receptores de angiotensina), un fármaco antiinflamatorio (AINE o inhibidor de COX-2) y un diurético tiazídico al mismo tiempo aumenta el riesgo de insuficiencia renal. Esto incluye el uso de productos en combinación fija que contienen más de una clase de fármaco. El uso combinado de estos fármacos debe acompañarse de una mayor monitorización de la creatinina sérica, en particular al inicio de la combinación. La combinación de fármacos de estas tres clases debe utilizarse con precaución, especialmente en pacientes de edad avanzada o pacientes con una insuficiencia renal preexistente.

Pacientes de edad avanzada
La dosis debe mantenerse lo más baja posible y utilizarse durante el período de tiempo más breve necesario para controlar los síntomas. Se requiere precaución con respecto al uso del ibuprofeno, ya que no debe ser tomado por adultos mayores de 65 años sin tomar en consideración las comorbilidades y los medicamentos concomitantes debido al riesgo aumentado de efectos adversos, en particular la insuficiencia cardíaca, ulceración gastrointestinal e insuficiencia renal.

Efectos hematológicos
Se han señalado casos aislados de discrasia sanguínea. Los pacientes en tratamiento a largo plazo con ibuprofeno deben ser sometidos a monitorización hematológica regular.

Reacciones anafilactoides
Como práctica habitual durante una perfusión intravenosa, se recomienda la monitorización estrecha del paciente, en especial al inicio de la perfusión, para detectar cualquier reacción anafiláctica que pueda causar el principio activo o los excipientes.

Se han observado casos muy raros de reacciones de hipersensibilidad aguda y grave (p. ej., choque anafiláctico). El tratamiento se debe interrumpir al primer signo de reacción de hipersensibilidad tras la administración de este medicamento, y se debe instaurar un tratamiento sintomático. El personal especializado debe iniciar las medidas necesarias desde un punto de vista clínico para tratar los síntomas.

Defectos de coagulación
Al igual que otros AINEs, ibuprofeno puede inhibir la agregación plaquetaria. Se ha demostrado que ibuprofeno prolonga el tiempo de sangrado (pero dentro del intervalo de normalidad), en sujetos normales. Ya que este efecto de prolongación del sangrado puede verse exagerado en pacientes con defectos hemostáticos subyacentes, los productos que contienen ibuprofeno deben utilizarse con precaución en

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

personas con defectos de coagulación intrínsecos y los pacientes bajo terapia anticoagulante. Los pacientes con trastornos de la coagulación o pacientes que vayan a someterse a una intervención quirúrgica deben ser supervisados. Se requiere una vigilancia médica especial para el uso en los pacientes inmediatamente después de haberse sometido a cirugía mayor.

Acontecimientos gastrointestinales
Se han notificado casos de hemorragia, ulceración o perforación gastrointestinal (GI), que pueden ser mortales, en cualquier momento durante el tratamiento con todos los AINEs, con o sin la presencia de síntomas de alerta o antecedentes previos de acontecimientos GI graves.

El riesgo de hemorragia, ulceración o perforación GI es superior con el aumento de la dosis de los AINEs, en los pacientes que tengan antecedentes de úlceras, en particular si se trata de úlceras complicadas con hemorragia o perforación (ver sección 4.3), así como en las personas de edad avanzada. Estos pacientes deben comenzar el tratamiento con la dosis más baja disponible.

Se debe considerar el tratamiento combinado con agentes protectores (p. ej., misoprostol o inhibidores de la bomba de protones) en estos pacientes, así como en aquellos pacientes que precisen el uso de dosis bajas de ácido acetilsalicílico concomitante o de otros fármacos que puedan aumentar el riesgo gastrointestinal (ver a continuación y la sección 4.5). Los pacientes que presenten antecedentes de toxicidad GI, en especial los de edad avanzada, deben notificar cualquier síntoma abdominal inusual (especialmente, hemorragia GI) que experimenten, sobre todo en las primeras fases del tratamiento.

Debe aconsejarse precaución en pacientes que estén recibiendo de forma simultánea medicamentos que puedan aumentar el riesgo de ulceración o hemorragia, como corticoesteroides orales, anticoagulantes (p. ej., warfarina), inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o antiagregantes plaquetarios (p. ej., ácido acetilsalicílico) (ver sección 4.5).

Debido al componente ibuprofeno, este medicamento debe ser administrado con cautela a pacientes con antecedentes de enfermedad GI (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn) así como en pacientes con porfiria.

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

El uso de este producto deberá suspenderse si existe cualquier evidencia de hemorragia gastrointestinal o ulceración.

Hipertensión
Los AINEs pueden causar la aparición de una hipertensión nueva o la agravación de una hipertensión preexistente y los pacientes que toman fármacos antihipertensivos con AINEs pueden presentar una respuesta antihipertensiva alterada. Se recomienda precaución a la hora de prescribir AINEs a pacientes con hipertensión. Se debe monitorear la presión arterial estrechamente durante el inicio del tratamiento con AINE y a intervalos regulares a partir de entonces.

Insuficiencia cardíaca
Se han observado casos de retención de líquidos y edema en pacientes tratados con AINEs, por tanto, se recomienda precaución en los pacientes con retención de líquidos o insuficiencia cardíaca.

Reacciones cutáneas graves
Los AINEs en muy raros casos pueden causar reacciones adversas cutáneas graves como la dermatitis exfoliativa, la necrólisis epidérmica tóxica (NET), el síndrome de Stevens-Johnson (SJS) las cuales pueden ser mortales y ocurrir sin previo aviso. Se ha notificado pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) asociada a productos que contienen ibuprofeno. Los pacientes parecen tener un mayor riesgo de padecer estas reacciones al principio del tratamiento, el comienzo de la reacción ocurre durante el primer mes de tratamiento en la mayoría de los casos.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Los pacientes deberán ser informados de los signos y síntomas de reacciones cutáneas graves e incitados a consultar su médico desde la primera aparición de una erupción cutánea o de cualquier otro signo de hipersensibilidad.

En casos excepcionales, la varicela puede provocar complicaciones graves de las infecciones cutáneas y de los tejidos blandos. Hasta la fecha no se puede descartar el papel que puedan desempeñar los AINEs en el empeoramiento de estas infecciones. Por tanto, se recomienda evitar el uso de este medicamento en caso de varicela.

Asma preexistente
Los productos que contienen ibuprofeno no deben administrarse a pacientes con asma sensible al ácido acetilsalicílico y deben ser utilizados con precaución en pacientes con un asma preexistente.

Efectos oftálmicos
Se han observado efectos adversos oftálmicos con AINEs; por tanto, los pacientes que presenten trastornos visuales durante tratamiento con productos que contienen ibuprofeno deben someterse a un examen oftalmológico.

Meningitis aséptica
Solo se han notificado casos de meningitis aséptica muy raramente para los productos que contienen ibuprofeno, normalmente, pero no siempre, en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) u otros trastornos del tejido conjuntivo.

Interferencias potenciales con las pruebas de laboratorio
Si se usan los sistemas analíticos actuales, el paracetamol no causa interferencia con las pruebas de laboratorio. Sin embargo, hay ciertos métodos para los cuales la posibilidad de interferencia de laboratorio existe, como se describe a continuación:

Pruebas en la orina y la sangre
Paracetamol a dosis terapéuticas puede interferir en la determinación del ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA), causando resultados falsos positivos. Las determinaciones falsas pueden ser eliminadas evitando la ingesta de paracetamol varias horas antes y durante la obtención de la muestra de orina.
La ingesta de paracetamol puede afectar las pruebas de ácido úrico que utilizan ácido fosfotúngstico.
La ingesta de paracetamol puede afectar las pruebas de azúcar en sangre que utilizan la glucosa-oxidasa-peroxidasa.

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

Uso prolongado de analgésico
El uso prolongado de analgésicos puede provocar cefalea que no debe tratarse con un aumento de la dosis del fármaco.

Precauciones especiales
Existen algunos datos que indican que los fármacos que inhiben la síntesis de ciclooxigenasa y prostaglandinas puedan causar un deterioro de la fertilidad femenina mediante un efecto sobre la ovulación. Este efecto es reversible al suspender el tratamiento con el fármaco.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

En pacientes con un trastorno congénito del metabolismo de la porfirina (p. ej., porfiria intermitente aguda), el ibuprofeno debe utilizarse únicamente después de haber efectuado una evaluación exhaustiva de la relación riesgo/beneficio.

El uso de AINEs acompañado de consumo concomitante de alcohol puede aumentar las reacciones adversas relacionadas con el principio activo, en especial las relacionadas con el tracto digestivo o el sistema nervioso central.

Debe extremarse la precaución en pacientes que padezcan determinadas enfermedades que podrían empeorar:

- En pacientes que hayan experimentado reacciones alérgicas a otras sustancias, ya que en ellos también aumenta el riesgo de reacciones de hipersensibilidad con el uso de este medicamento.
- En pacientes que padezcan una rinitis alérgica, pólipos nasales o trastornos respiratorios obstructivos crónicos, ya que presentan un mayor riesgo de padecer reacciones alérgicas. Estas se pueden presentar en forma de ataques de asma (también denominada asma analgésica), edema angioneurótico de Quincke o urticaria.

Se han notificado casos de acidosis metabólica con desequilibrio aniónico alto (AMDAA) debido a acidosis piroglutámico en pacientes con enfermedad grave como la insuficiencia renal grave y la sepsis, o en pacientes con malnutrición u otras fuentes de deficiencia de glutatión (p. ej., alcoholismo crónico) que hayan sido tratados con paracetamol a dosis terapéuticas durante un periodo prolongado o una combinación de paracetamol y flucloxacilina. Si se sospecha AMDAA debido a acidosis piroglutámica, se recomienda la interrupción inmediata del paracetamol y una estrecha vigilancia. La medición de la 5-oxoprolina urinaria puede ser útil para identificar la acidosis piroglutámica como causa subyacente de HAGMA en pacientes con múltiples factores de riesgo.

Este medicamento contiene 35,06 mg de sodio por vial de 100 mL, equivalente al 1,75 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Este medicamento no debe tomarse con otros medicamentos que contienen paracetamol, ibuprofeno, ácido acetilsalicílico, salicilatos o con cualquier otro antiinflamatorio (AINE) a menos que un médico lo indique.

<u>Ibuprofeno</u>:
Al igual que otros productos que contienen ibuprofeno, las siguientes asociaciones con /.../ deben evitarse:

- *El grupo dicumarol*: Los AINEs pueden aumentar el efecto de los anticoagulantes como la warfarina. Estudios experimentales han revelado que ibuprofeno potencia los efectos de la warfarina sobre el tiempo de sangrado. Los AINEs y el grupo dicumarol son metabolizados por la misma enzima, CYP2C9.
- *Antiagregantes plaquetarios*: No se deben combinar los AINEs con antiagregantes plaquetarios como la ticlopidina, dado el riesgo de un efecto aditivo de la inhibición de la función plaquetaria (ver a continuación).
- *Metotrexato*: Los AINEs inhiben la secreción tubular del metotrexato, y se pueden producir determinadas interacciones metabólicas que tienen como resultado una disminución del aclaramiento del metotrexato. También se debe tener en cuenta el riesgo de una interacción potencial entre un AINE y el metotrexato relacionada a un tratamiento con dosis bajas de metotrexato, en especial en pacientes que padezcan una insuficiencia renal. Se debe controlar la función renal en caso de administrarse un tratamiento combinado. Se deberá tener precaución si un AINE y metotrexato son administrados dentro de un plazo de 24 horas, ya que los niveles de plasma de metotrexato pueden aumentar, lo que resulta en un aumento de la toxicidad. Por tanto, se debe evitar recetar AINEs en caso de tratamiento con dosis elevadas de metotrexato.
- *Ácido acetilsalicílico*: Por lo general, no se recomienda la administración concomitante de

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

ibuprofeno y ácido acetilsalicílico debido al potencial aumento de los efectos adversos. Los datos experimentales sugieren que el ibuprofeno podría inhibir de forma competitiva el efecto de dosis bajas de ácido acetilsalicílico sobre la agregación plaquetaria cuando se administran concomitantemente. Aunque existe cierta incertidumbre sobre la extrapolación de estos datos a la situación clínica, no se puede descartar la posibilidad de que el uso periódico y prolongado de ibuprofeno pueda reducir el efecto cardioprotector de dosis bajas de ácido acetilsalicílico. No se considera probable que el uso ocasional de ibuprofeno provoque efectos clínicamente relevantes (ver sección 5.1).

- *Litio*: Ibuprofeno reduce el aclaramiento renal del litio, por tanto, los niveles séricos de litio pudieran aumentar. La asociación debe evitarse a menos que se efectúen verificaciones frecuentes del litio sérico, y se efectúe una posible reducción de la dosis de litio.
- *Glucósidos cardíacos*: Los AINEs pueden exacerbar la insuficiencia cardíaca, reducir la filtración glomerular y aumentar los niveles plasmáticos de los glucósidos cardíacos (p. ej. digoxina).
- *Mifepristona*: En teoría puede producirse una disminución de la eficacia del fármaco debido a las propiedades antiprostaglandina de los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) incluido el ácido acetilsalicílico. Datos limitados sugieren que una coadministración de AINEs el día de la administración de prostaglandina no tiene una influencia negativa sobre los efectos de mifepristona o la prostaglandina sobre la maduración cervical o contractilidad uterina y no reduce la eficacia clínica de la interrupción médica del embarazo.
- *Inhibidores de la ECA y antagonistas de la angiotensina II*: Existe un mayor riesgo de insuficiencia renal aguda, generalmente reversible, en pacientes con insuficiencia renal (p. ej., pacientes deshidratados y/o de edad avanzada), cuando se administra un tratamiento con inhibidores de la ECA o antagonistas de la angiotensina II a la misma vez que un AINE, incluso los inhibidores selectivos de la cicloxigenasa-2. Por tanto, esta asociación se debe emplear con precaución en pacientes con insuficiencia renal, especialmente en los pacientes de edad avanzada. Los pacientes deben estar adecuadamente hidratados y se debe considerar la monitorización de la función renal después del inicio de un tratamiento combinado y a intervalos regulares durante el tratamiento (ver sección 4.4).
- *Betabloqueantes*: Los AINEs contrarrestan el efecto antihipertensivo de los agentes bloqueantes beta-adrenérgicos.
- *Sulfonilureas*: Se han notificado raros casos de hipoglucemia en pacientes tratados con sulfonilureas que reciben ibuprofeno.
- *Zidovudina*: Existen pruebas de un aumento del riesgo de hemartrosis y hematomas en pacientes hemofílicos VIH(+) que han recibido un tratamiento simultáneo con zidovudina e ibuprofeno.
- *Quinolonas*: Los datos obtenidos en los estudios con animales indican que los AINEs pueden aumentar el riesgo de convulsiones asociadas a las quinolonas. Los pacientes que tomen AINEs y quinolonas pueden tener un riesgo mayor de desarrollar convulsiones.
- *Tiazidas, preparaciones relacionadas a la tiazida y diurético de asa*: Los AINEs pueden contrarrestar el efecto diurético de furosemida y bumetanida, posiblemente vía la inhibición de la síntesis de prostaglandinas. También pueden contrarrestar el efecto antihipertensivo de las tiazidas.
- *Diuréticos ahorradores de potasio*: El uso concomitante puede resultar en hiperpotasemia.
- *Aminoglucósidos*: Los AINEs pueden disminuir la excreción de los aminoglucósidos.
- *Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRSs)*: Tanto los ISRSs como los AINEs comportan un mayor riesgo de hemorragias, p. ej., del tracto gastrointestinal. Este riesgo aumento con una co-terapia. El mecanismo pudiera estar relacionado a una reducción de recaptación de la serotonina en las plaquetas (ver sección 4.4).
- *Ciclosporina*: Se considera que la administración concomitante de AINEs y ciclosporina puede ser capaz de aumentar el riesgo de nefrotoxicidad debido a la disminución de la síntesis de prostaciclina en los riñones. Por tanto, se debe monitorizar la función renal estrechamente en caso de un tratamiento combinado.
- *Captopril*: Los estudios experimentales indican que el ibuprofeno contrarresta el efecto del captopril sobre la excreción de sodio.
- *Tacrólimus*: Se piensa que la administración concomitante de AINEs y tacrólimus puede ser capaz de aumentar el riesgo de nefrotoxicidad debido a la disminución de la síntesis de prostaciclina en los riñones. Por tanto, se debe supervisar la función renal estrechamente en caso de un tratamiento

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

combinado.

- *Corticosteroides*: Un tratamiento concomitante resulta en un mayor riesgo de ulceración gastrointestinal o hemorragia.
- *Inhibidores de la CYP2C9*: La administración concomitante de ibuprofeno e inhibidores de la CYP2C9 puede aumentar la exposición al ibuprofeno (sustrato de la CYP2C9). En un estudio con voriconazol y fluconazol (inhibidores de la CYP2C9) se reveló un aumento de la exposición al S(+)ibuprofeno del 80-100 % aproximadamente. Cuando se administren simultáneamente inhibidores potentes de la CYP2C9, se debe considerar reducir la dosis de ibuprofeno, en especial cuando se administren dosis elevadas de ibuprofeno con voriconazol o fluconazol.
- *Fenitoína*: Los niveles plasmáticos de fenitoína pueden verse aumentados en el tratamiento concomitante con ibuprofeno y, por lo tanto, puede aumentar el riesgo de toxicidad.
- *Probenecid y sulfinpirazona*: Los medicamentos que contienen probenecid o sulfinpirazona pueden retrasar la excreción de ibuprofeno.
- Extractos de plantas: Ginkgo biloba puede potenciar el riesgo de hemorragia con AINEs.

Paracetamol:

- Probenecid inhibe la fijación del paracetamol al ácido glucurónico, lo que resulta en una reducción del aclaramiento de paracetamol por un factor de aproximadamente 2. La dosis de paracetamol debe reducirse en pacientes que toman probenecid simultáneamente.
- Los fármacos inductores enzimáticos como ciertos antiepilépticos (fenitoína, fenobarbital, carbamazepina) disminuyen el AUC plasmático del paracetamol a aproximadamente un 60% en los estudios farmacocinéticos. Otras sustancias con propiedades inductoras enzimáticas (o sea rifampicina, Hypericum) también pudieran resultar en una disminución de las concentraciones de paracetamol. Además, el riesgo de daño hepático durante tratamiento con la dosis recomendada máxima de paracetamol es probablemente superior en pacientes que reciben fármacos inductores enzimáticos.
- Zidovudina puede afectar el metabolismo de paracetamol y viceversa, lo que pudiera aumentar la toxicidad de ambos.
- Los anticoagulantes (warfarina) pueden necesitar una reducción de dosis si paracetamol y anticoagulantes son tomados durante un periodo prolongado.
- Se ha señalado una hepatotoxicidad grave con dosis terapéuticas o sobredosis moderadas de paracetamol en pacientes tratados con isoniacida sola o con otros fármacos para la tuberculosis.
- Paracetamol puede afectar la farmacocinética de cloranfenicol. Se recomienda monitorear los niveles plasmáticos de cloranfenicol en caso de asociar paracetamol con un tratamiento con cloranfenicol por inyección.
- El alcohol etílico potencia la toxicidad de paracetamol, posiblemente mediante la inducción de la producción hepática de productos hepatotóxicos derivados del paracetamol.
- Se debe tener precaución cuando se utilice paracetamol de forma concomitante con flucloxacilina, ya que la ingesta concomitante se ha asociado a acidosis metabólica con desequilibrio aniónico alto debido a acidosis piroglutámica, especialmente en pacientes con factores de riesgo (ver sección 4.4).

Población pediátrica
Solo se han efectuado estudios de interacción en adultos.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo
No existe ninguna experiencia del uso de este producto en humanos durante el embarazo. Este medicamento está contraindicado durante el tercer trimestre del embrazo a causa del componente ibuprofeno (ver a continuación).

Ibuprofeno

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 aumento del riesgo de aborto espontáneo y de malformaciones cardíacas y gastrosquisis tras el uso de un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas en las etapas tempranas del embarazo. El riesgo absoluto de malformación cardiovascular aumentó de menos del 1 % a 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 resulta en un aumento de la pérdida en la fase pre y postimplantacional y de la mortalidad embriofetal. Además, se ha notificado un aumento de las incidencias de distintas malformaciones, incluidas las cardiovasculares, en animales a los que se les administró un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas durante el periodo de organogénesis. Desde la semana 20 de gestación en adelante, el uso de ibuprofeno es causa potencial de oligohidramnios consecuencia de disfunción renal del feto. Esto puede ocurrir poco después de iniciar el tratamiento y suele ser reversible tras su interrupción. Además, se han notificado casos de constricción del conducto arterioso tras el tratamiento en el segundo trimestre, la mayoría de los cuales se resolvieron tras el cese del tratamiento. Por lo tanto, no se debe administrar ibuprofeno durante el primer y el segundo trimestre del embarazo, a no ser que sea claramente necesario. Si una mujer que está intentando quedarse embarazada, o que se encuentra en el primer y segundo trimestre del embarazo, utiliza ibuprofeno, la dosis debe mantenerse lo más baja posible y la duración del tratamiento debe ser lo más breve posible. Se debe considerar el control prenatal de oligohidramnios y constricción del conducto arterioso tras la exposición al ibuprofeno durante varios días a partir de la semana 20 de gestación en adelante. El tratamiento debe interrumpirse si se detecta oligohidramnios o constricción del conducto arterioso.
Durante el tercer trimestre del embarazo, todos los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas pueden exponer el feto a:

- toxicidad cardiopulmonar (constricción/cierre prematuro del conducto arterioso e hipertensión pulmonar);
- disfunción renal, que puede evolucionar a insuficiencia renal con oligohidramnios (véase arriba);

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

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

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

Paracetamol
Existe una gran cantidad de datos sobre mujeres embarazadas que utilizan paracetamol que no indica ninguna toxicidad malformativa o fetal/neonatal. Los resultados de estudios epidemiológicos sobre el neurodesarrollo en niños expuestos al paracetamol en útero no fueron concluyentes. Si es necesario clínicamente, el paracetamol puede ser utilizado durante el embarazo, sin embargo, debe ser utilizado a la dosis efectiva más baja durante el menor tiempo posible y con la menor frecuencia posible.

Lactancia
Paracetamol es excretado en la leche materna, pero la cantidad no es clínicamente significativa y los datos publicados disponibles no contraindican la lactancia mientras que no se sobrepase la dosis recomendada.

Ibuprofeno y sus metabolitos pueden excretarse en la leche materna en muy pequeñas cantidades. El riesgo de influencia sobre el lactante parece poco probable con dosis terapéuticas durante un tratamiento a corto plazo.

En vista de las evidencias anteriores, no es necesario interrumpir la lactancia en caso de un tratamiento a corto plazo con la dosis recomendada de este producto.

Fertilidad
El uso del producto puede perjudicar la fertilidad femenina y no es recomendado en mujeres que estén tratando de concebir. En mujeres que tienen dificultades para concebir o que están siendo sometidas a estudios de infertilidad, debe considerarse la interrupción del tratamiento.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Efectos adversos tales como mareos, somnolencia, fatiga y trastornos visuales son posibles después de tomar AINEs. Los pacientes afectados no deben conducir ni utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Ensayos clínicos con este medicamento administrado por vía intravenosa y con la combinación fija de paracetamol/ibuprofeno por vía oral (comprimidos) no han indicado ningún efecto adverso otro que los del paracetamol solo o el ibuprofeno solo.

Las reacciones adversas son enumeradas a continuación como término preferido por MedDRA por órganos y sistemas y por frecuencia absoluta:
Muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1 000 a <1/100); raras (≥1/10 000 a <1/1 000); muy raras (<1/10 000); Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Infecciones e infestaciones	**Muy raras:** Se han descrito casos de exacerbación de inflamaciones relacionadas con infecciones (p. ej., desarrollo de fascitis necrosante), coincidiendo con el uso de AINEs.
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	**Poco frecuentes**: Disminución de la hemoglobina y el hematocrito. Aunque no se ha establecido una relación de causalidad, se han señalado episodios de hemorragia (p. ej., epistaxis, menorragia) durante el tratamiento con el medicamento. **Muy raras**: Trastornos de la hematopoyesis (agranulocitosis, anemia, anemia aplástica, anemia hemolítica, neutropenia, leucopenia, pancitopenia y trombocitopenia con o sin púrpura) han sido notificados después del uso de ibuprofeno, pero son no necesariamente imputables al fármaco.
Trastornos del sistema inmunológico	**Muy raras**: Se han notificado reacciones de hipersensibilidad incluyendo erupción cutánea y sensibilidad cruzada con simpatomiméticos. **Poco frecuentes**: Se han notificado otras reacciones alérgicas, pero no se ha establecido la relación de causalidad. Enfermedad del suero, síndrome de lupus eritematoso, vasculitis de Henoch-Schönlein, angioedema.
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	**Muy raras**: En el caso de la acidosis metabólica, la causalidad es incierta ya que más de un fármaco fue ingerido. El caso de acidosis metabólica se produjo tras la ingestión de 75 gramos de paracetamol, 1,95 gramos de ácido acetilsalicílico, y una pequeña cantidad de un producto de limpieza para el hogar. El paciente también tenía antecedentes de convulsiones que según el informe de los autores podría haber contribuido a un aumento del nivel de lactatos indicativo de la acidosis metabólica. Los efectos adversos metabólicos incluyeron la hipopotasemia. Se han señalado efectos adversos metabólicos, incluida acidosis metabólica, después de una sobredosis masiva de paracetamol.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

	Poco frecuentes: Ginecomastia, reacción hipoglucémica. **No conocida**: Acidosis metabólica con déficit aniónico elevado
Trastornos del sistema nervioso	**Frecuentes**: Mareos, dolor de cabeza, nerviosismo. **Poco frecuentes**: Depresión, insomnio, confusión, inestabilidad emocional, somnolencia, meningitis aséptica con fiebre y coma. **Raras**: Parestesia, alucinaciones, sueños anormales. **Muy raras**: Estimulación paradójica, neuritis óptica, deficiencia psicomotora, efectos extrapiramidales, temblores y convulsiones.
Trastornos oculares	**Poco frecuentes:** Se ha observado ambliopía (visión borrosa y/o reducida, escotoma y/o cambios en la visión de colores) pero es normalmente reversible después de la suspensión del tratamiento. Todos los pacientes con molestias en los ojos deben tener un examen oftalmológico que incluya los campos de visión centrales.
Trastornos del oído y del laberinto	**Muy raras**: Vértigo. **Frecuentes**: Acúfenos (para medicamentos que contienen ibuprofeno).
Trastornos cardíacos	**Frecuentes**: Edema, retención de líquidos, la retención de líquidos generalmente responde rápidamente a la suspensión del fármaco. **Muy raras**: Se han notificado palpitaciones; taquicardia; arritmia y otras disritmias cardíacas. Se ha señalado hipertensión e insuficiencia cardíaca en relación con un tratamiento con AINE.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	**Poco frecuentes**: Secreciones del tracto respiratorio más espesas. Se ha señalado estridor en niños sometidos a una amigdalectomía. Se ha señalado hipoxemia. **Muy raras**: Reactividad respiratoria incluso: asma, exacerbación de asma, broncoespasmo y disnea.
Trastornos gastrointestinales	**Frecuentes**: Dolor abdominal, diarrea, dispepsia, náuseas, malestar en el estómago y vómitos, flatulencia, estreñimiento, leve pérdida de sangre gastrointestinal que puede provocar anemia en casos excepcionales. **Poco frecuentes**: Úlcera péptica/gastrointestinal, perforación o hemorragia gastrointestinal, con síntomas de melena y hematemesis ocasionalmente mortales, en especial en pacientes de edad avanzada. Estomatitis ulcerosa y exacerbación de la colitis y enfermedad de Crohn han sido notificadas después de la administración. Se ha observado gastritis de manera menos frecuente y se ha señalado pancreatitis. Se ha notificado enfermedad ácido péptica. **Muy raras:** Esofagitis, formación de estenosis diafragmáticas intestinales.
Trastornos hepatobiliares	**Muy raras**: Daño hepático, especialmente durante el tratamiento a largo plazo, insuficiencia hepática. Función hepática anormal, hepatitis e ictericia. En caso de sobredosis, el paracetamol puede causar insuficiencia hepática aguda, insuficiencia hepática, necrosis hepática y daño hepático.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	**Frecuentes**: Erupción (incluso de tipo maculopapular), prurito. **Muy raras**: Alopecia. Hiperhidrosis, púrpura y fotosensibilidad.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

	Dermatitis exfoliativa. Reacciones ampollosas, incluso el eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y la Necrólisis epidérmica tóxica. Se han señalado muy raros casos de reacciones cutáneas graves. En casos excepcionales, pueden ocurrir infecciones cutáneas graves y complicaciones de los tejidos blandos durante la infección de varicela. **Frecuencia no conocida**: Reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome DRESS), pustulosis exantematosa aguda generalizada (AGEP, por sus siglas en inglés).
Trastornos renales y urinarios	**Poco frecuentes**: Retención urinaria **Raras:** Daño del tejido renal (necrosis papilar), sobre todo en el tratamiento a largo plazo. **Muy raras**: Varias formas de nefrotoxicidad, incluido la nefritis intersticial, síndrome nefrótico, e insuficiencia renal aguda y crónica. Los efectos adversos renales son a menudo observados tras una sobredosis, después de abuso crónico (a menudo con múltiples analgésicos), o asociados con una hepatotoxicidad relacionada al paracetamol. La necrosis tubular aguda generalmente ocurre en conjunto con una insuficiencia hepática, pero ha sido observada como un hallazgo aislado en raros casos. También se ha asociado un posible aumento en el riesgo de carcinoma de las células renales con el uso crónico de paracetamol. Un estudio de control de casos de pacientes con enfermedad renal en fase final sugiere que el consumo a largo plazo de paracetamol puede aumentar de manera significativa el riesgo de enfermedad renal de fase final, en especial en pacientes que toman más de 1000 mg por día.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	**Poco frecuentes**: Pirexia **Muy raras:** Fatiga y molestar.
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	**Poco frecuentes**: Se ha notificado hemorragia posoperatoria después de una amigdalectomía.
Exploraciones complementarias	**Frecuentes**: Alanina aminotransferasa elevada, gama-glutamiltransferasa elevada y pruebas de función hepática anormales con paracetamol. Creatinina en sangre elevada y urea en sangre elevada. **Poco frecuentes**: Aspartato aminotransferasa elevada, fosfatasa alcalina en sangre elevada, creatina fosfocinasa en sangre elevada, hemoglobina disminuida y recuento de plaquetas aumentado. **Raras:** concentraciones de ácido úrico en sangre elevadas.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas
Acidosis metabólica con desequilibrio aniónico alto

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Se han observado casos de acidosis metabólica con alto desfase aniónico debida a acidosis piroglutámica en pacientes con factores de riesgo que utilizan paracetamol (ver sección 4.4). Puede producirse acidosis piroglutámica como consecuencia de los bajos niveles de glutatión en estos pacientes.

Los estudios clínicos sugieren que el uso de ibuprofeno, en especial con dosis elevadas (2400 mg/día), podría asociarse a un pequeño aumento del riesgo de eventos arteriotrombóticos (por ejemplo, infarto de miocardio o ictus) (ver sección 4.4).

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 nacional de notificación incluido en el Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9. Sobredosis

Síntomas
Paracetamol
Daño hepático y hasta una insuficiencia hepática pueden ocurrir tras una sobredosis de paracetamol. Los síntomas de la sobredosis de paracetamol en las primeras 24 horas son palidez, náuseas, vómitos, anorexia y dolor abdominal. El daño hepático puede ser aparente 12 a 48 horas tras la ingestión. Pueden aparecer anomalías del metabolismo de la glucosa y acidosis metabólica. En una intoxicación grave, la insuficiencia hepática puede derivar en encefalopatía, coma y muerte. Se puede desarrollar una insuficiencia renal con necrosis tubular aguda en la ausencia del daño hepático grave. Se han notificado arritmias cardíacas. Es posible que se produzcan daños hepáticos en adultos que hayan tomado 10 g o más de paracetamol, debido a cantidades excesivas de un metabolito tóxico.

Ibuprofeno
Los síntomas incluyen nausea, dolor abdominal y vómitos, mareos, convulsiones y en raras ocasiones pérdida de la conciencia. Las características clínicas de una sobredosis de ibuprofeno que pueden aparecer son la depresión del sistema nervioso central y del sistema respiratorio.

Una acidosis metabólica puede ocurrir en caso de una intoxicación grave.

El uso prolongado de dosis superiores a las recomendadas o la sobredosis pueden provocar acidosis tubular renal e hipopotasemia.

Tratamiento
Paracetamol
Un tratamiento rápido es esencial en la gestión de una sobredosis de paracetamol, aun cuando no se observan síntomas evidentes, debido al riesgo de daño hepático, el cual se presenta después de un periodo de varias horas o días. Se recomienda un tratamiento médico inmediato del paciente que haya ingerido 7,5 g o más de paracetamol en las 4 horas previas. Se debe iniciar un tratamiento específico para corregir el daño hepático con un antídoto como acetilcisteína (intravenosa), metionina (oral) o carbón activado lo antes posible.

El tratamiento de la sobredosis de paracetamol debe ser efectuado de acuerdo con las directrices nacionales.

Indicios de síntomas graves pueden no ser aparentes hasta 4 o 5 días después de la sobredosis y los pacientes deben ser cuidadosamente monitorizados por un periodo prolongado.

Ibuprofeno

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

El tratamiento debe ser sintomático y de apoyo, e incluir el mantenimiento de las vías respiratorias libres y la monitorización de los signos cardíacos y de las constantes vitales hasta la estabilización. En teoría, sería beneficioso administrar productos alcalinos e inducir la diuresis ya que el fármaco es acídico y se excreta en la orina. Además de las medidas de apoyo, el uso de carbón activado oral pudiera ayudar a reducir la absorción y reabsorción de los comprimidos de ibuprofeno.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros analgésicos y antipiréticos, Anilidas; Código ATC: N02BE51.

Mecanismo de acción
Aunque el sitio exacto y el mecanismo de acción analgésica del paracetamol no están claramente definidos, parece que induce la analgesia mediante la elevación del umbral del dolor. El mecanismo potencial podría implicar la inhibición de la vía del óxido nítrico mediada por varios receptores de neurotransmisores que incluyen N-metil-D-aspartato y sustancia P.

El ibuprofeno es un derivado del ácido propiónico con una actividad analgésica, antiinflamatoria y antipirética. Los efectos terapéuticos del fármaco como AINE resultan de su efecto inhibitorio sobre la enzima ciclo-oxigenasa, lo que resulta en la reducción de la síntesis de prostaglandinas.

Los datos experimentales sugieren que el ibuprofeno podría inhibir de forma competitiva el efecto de dosis bajas de ácido acetilsalicílico sobre la agregación plaquetaria cuando se administran concomitantemente. Algunos estudios farmacodinámicos han mostrado que cuando se ingieren dosis únicas de 400 mg de ibuprofeno en las 8 h previas o en los 30 min posteriores a la administración de dosis 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 existe cierta incertidumbre sobre la extrapolación de estos datos a la situación clínica, no se puede descartar la posibilidad de que el uso periódico y prolongado de ibuprofeno pueda reducir el efecto cardioprotector de las dosis bajas de ácido acetilsalicílico. No se considera probable que el uso ocasional de ibuprofeno provoque efectos clínicamente relevantes (ver sección 4.5).

Ensayos clínicos
Los estudios clínicos realizados con esta combinación fija de paracetamol/ibuprofeno no incluyeron sujetos de 65 años o más para determinar si respondían de manera diferente a sujetos más jóvenes.

En un estudio de eficacia de fase III en 276 pacientes con dolor moderado a grave después de cirugía de bunionectomía, Comboval proporciona mayor alivio del dolor que el placebo o dosis comparables de paracetamol o ibuprofeno solo.

El análisis de la Suma de las Diferencias en los valores de la Intensidad del Dolor (SPID) ajustado por tiempo 0-48 horas demostró que este medicamento (media= 23,41, EE=2,50) proporcionó más alivio del dolor efectivo que el placebo (media=-1,30, EE=3,07), paracetamol (media=10,42, EE=2,50) o ibuprofeno (media=9,51, EE=2,49) ($p<0,001$).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción
Comboval es administrado como una perfusión de 15 minutos, y se alcanza la concentración plasmática máxima de cada fármaco al final de la perfusión. Los dos fármacos activos en este medicamento alcanzan los niveles plasmáticos máximos en el mismo plazo de tiempo y tienen semividas plasmáticas similares (paracetamol 2,39 ± 0,27 horas, ibuprofeno 1,88 ± 0,28 horas).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Los parámetros farmacocinéticos de Comboval, determinados en un estudio con 29 voluntarios sanos, son presentados en el Cuadro 1.

Cuadro 1: Parámetros farmacocinéticos medios (DE) de paracetamol e ibuprofeno en cada grupo de tratamiento.

	Tratamiento (media ± DE)			
Paracetamol	**Comboval perfusión IV, 15 min**	**Paracetamol IV Perfusión IV, 15 min**	**Comboval Media dosis Perfusión IV, 15 min**	**Comprimidos Paracetamol/ Ibuprofeno Comprimido oral**
C_{max} (ng/mL)	26709,57 ± 5814,74	26236,06 ± 5430,52	12880,39 ± 2553,15	14907,16 ± 6255,10
AUC_{0-t} (ng.h/mL)	37553,97 ± 9816,96	35846,20 ± 8734,15	18327,40 ± 4758,34	34980,80 ± 9430,21
$AUC_{0-\infty}$ (ng.h/mL)	39419,95 ± 10630,63	37651,43 ± 9454,60	19337,01 ± 5146,46	37023,82 ± 10388,31
T_{max} (h)	0,25 (fin de perfusión)	0,25 (fin de perfusión)	0,25 (fin de perfusión)	0,73 ± 0,42
$t_{1/2}$ (h)	2,39 ± 0,27	2,38 ± 0,25	2,44 ± 0,25	2,51 ± 0,33
Ibuprofeno	**Comboval perfusión IV, 15 min**	**Ibuprofeno IV Perfusión IV, 15 min**	**Comboval Media dosis Perfusión IV, 15 min**	**Comprimidos Paracetamol/ Ibuprofeno Comprimido oral**
C_{max} (ng/mL)	39506,69 ± 6874,06	40292,97 ± 7460,04	20352,05 ± 3090,87	19637,38 ± 5178,29
AUC_{0-t} (ng.h/mL)	73492,69 ± 16509,61	72169,59 ± 15608,70	39642,48 ± 9679,16	70417,75 ± 16260,16
$AUC_{0-\infty}$ (ng.h/mL)	74743,31 ± 17388,69	73410,65 ± 16500,76	40333,88 ± 10240,30	72202,48 ± 17445,46
T_{max} (h)	0,25 (fin de perfusión)	0,25 (fin de perfusión)	0,25 (fin de perfusión)	1,49 ± 0,89
$t_{1/2}$ (h)	1,88 ± 0,28	1,87 ± 0,27	1,88 ± 0,30	1,99 ± 0,36

Nota: Comprimidos **Paracetamol/Ibuprofeno** = paracetamol 500 mg/ibuprofeno 150 mg comprimidos recubiertos con película

Los parámetros farmacocinéticos fueron similares tras una dosis única de la combinación fija de paracetamol/ibuprofeno administrada por vía intravenosa u oral, excepto la Cmax de la formulación intravenosa la cual era el doble de la formulación oral y, como es de esperar, el Tmax tras una administración intravenosa fue alcanzado más rápidamente (en 15 minutos) que con la formulación oral.

Distribución

El paracetamol se distribuye en la mayoría de los tejidos del cuerpo. El ibuprofeno se une ampliamente (90-99%) a las proteínas plasmáticas.

Metabolismo

El paracetamol es extensamente metabolizado en el hígado y excretado en la orina, principalmente en forma de conjugados glucurónidos y sulfatos. Menos del 5% es excretado inalterado. Los metabolitos del paracetamol incluyen un intermedio hidroxilado menor que tiene una actividad hepatotóxica. Este intermedio activo es detoxificado por conjugación con glutatión; sin embargo, se puede acumular tras una sobredosis de paracetamol y si no es tratado puede potencialmente causar daños hepáticos graves e incluso irreversibles.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Ibuprofeno es extensamente metabolizado en compuestos inactivos en el hígado, principalmente por glucuronidación.

En un estudio clínico de dosis única, el efecto de ibuprofeno en el metabolismo oxidativo de paracetamol fue evaluado en voluntarios sanos bajo condiciones de ayuno. Los resultados del estudio indicaron que ibuprofeno no altera la cantidad de paracetamol sometido a metabolismo oxidativo, ya que la cantidad de paracetamol y sus metabolitos (mercapturato-, cisteína-, glucurónido- y sulfato-paracetamol) fueron similares cuando se administró solo, como paracetamol, o con una administración concomitante de ibuprofeno (como administración fija).

Eliminación
La semivida de eliminación de paracetamol varía aproximadamente entre 1 a 3 horas.

Ambos metabolitos inactivos y una pequeña cantidad de ibuprofeno inalterado son excretados rápida y completamente por los riñones, con un 95% de la dosis administrada eliminada en la orina en un plazo de cuatro horas tras la ingestión. La semivida de eliminación de ibuprofeno se encuentra en un intervalo de 1,9 a 2,2 horas.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios de toxicidad con dosis única y repetidas efectuados en ratas, la coadministración de paracetamol e ibuprofeno a una relación equivalente a la de Comboval (o sea, una relación paracetamol a ibuprofeno de 3,3 a 1) y a niveles de dosis aproximadamente equivalentes a los que recibirían los pacientes cuando se usa este medicamento a la dosis recomendada máxima, no aumentó el riesgo de toxicidad GI o renal.

El efecto de dosis únicas intravenosas o perivenosas de Comboval en un estudio de irritación local aguda en conejos machos demostró que este medicamento tiene poco potencial para producir irritación local cuando se administra por vía intravenosa al nivel de dosis recomendado. Además, cuando se efectúo una evaluación de la compatibilidad sanguínea in vitro, no se observó hemólisis, floculación/precipitación de proteína plasmática o agregación plaquetaria adicionales con Comboval que con paracetamol IV o ibuprofeno IV solos.

Ibuprofeno
La toxicidad subcrónica y crónica del ibuprofeno en los experimentos en animales se observó principalmente en forma de lesiones y ulceraciones en el tracto gastrointestinal. Los estudios in vitro e in vivo no aportaron datos clínicamente significativos en cuanto al potencial mutagénico del ibuprofeno. En los estudios realizados con ratas y ratones no se encontraron indicios de efectos carcinógenos del ibuprofeno. El ibuprofeno provocó una inhibición de la ovulación en conejos y un trastorno de la implantación en distintas especies de animales (conejo, rata y ratón). Los estudios experimentales han demostrado que el ibuprofeno atraviesa la placenta. Tras la administración de dosis maternotóxicas, se produjo un aumento de la incidencia de malformaciones (defectos del tabique ventricular).

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

No existen estudios convencionales disponibles que hayan utilizado los estándares actualmente aceptados para la evaluación de la toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Hidrocloruro de cisteína monohidrato
Hidrogenofosfato de sodio dihidrato
Manitol
Ácido clorhídrico (ajuste del pH)
Hidróxido de sodio (para ajuste del pH)
Agua para preparaciones inyectables

6.2. Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3. Periodo de validez

2 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 25°C. No refrigerar o congelar. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Viales de vidrio transparente de tipo II de 100 mL, cerrados con tapones de caucho de bromobutilo grises y una cápsula de cierre flip-off en aluminio, en un envase de 10 viales.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Utilice una aguja de 0,8 mm (aguja de calibre 21) para extraer la solución verticalmente y perfore el tapón en el punto expresamente indicado.

En pacientes que pesan menos de 50 kg para los cuales no se necesita un vial lleno (100 ml), la cantidad correcta debe ser perfundida y la solución sobrante debe ser desechada.

Antes de la administración se debe inspeccionar visualmente la solución para verificar la ausencia de materia particulada y decoloración, cuando lo permita la solución y el envase. No debe utilizarse la solución si se observan partículas opacas visibles, decoloración u otras partículas extrañas.

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con diluyentes. Si se requiere menos de un vial completo para una dosis única, la cantidad apropiada debe ser perfundida y la solución sobrante se debe desechar (ver sección 4.2).

Este medicamento debe utilizarse en un solo paciente una sola vez. No contiene ningún conservante antimicrobiano. Debe desecharse toda la solución no utilizada.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratoire Aguettant
1 rue Alexander Fleming
69007 Lyon
Francia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

87269

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

Agosto 2023

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

23/01/2025

MINISTERIO DE
SANIDAD, POLITICA
SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios