

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Xidolfen 500 mg/200 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 500 mg de paracetamol y 200 mg de ibuprofeno.
Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos con película.
Comprimido recubierto con película, oblongo, de color blanco a blanquecino y de 20 mm de longitud.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Xidolfen está indicado en adultos en el tratamiento sintomático ocasional del dolor leve a moderado.

Este producto está especialmente indicado en casos de dolor que precise una analgesia más potente que la del ibuprofeno o el paracetamol administrados individualmente.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Para administración oral y un uso durante un breve período de tiempo (durante no más de tres días). Las reacciones adversas se pueden reducir al mínimo mediante la utilización de la dosis eficaz más baja durante un período de tratamiento lo más corto posible para controlar los síntomas (ver sección 4.4). Si los síntomas persisten o empeoran o si el medicamento fuera necesario durante más de tres días, el paciente debe consultar al médico. Este medicamento es para un uso durante un breve período de tiempo y su uso no se recomienda durante más de tres días.

Adultos (con un peso superior a 50 kg)

La dosis habitual es de uno a dos comprimidos cada seis horas, según sea necesario, hasta un máximo de seis comprimidos en un período de 24 horas (3000 mg de paracetamol y 1200 mg de ibuprofeno). El intervalo entre dos dosis debe ser de al menos seis horas.

Adultos (con un peso inferior a 50 kg)

La dosis máxima de paracetamol no debe sobrepasar los 60 mg/kg al día.
Deben transcurrir al menos seis horas entre las dosis.

Pacientes de edad avanzada

No se precisan modificaciones especiales de la dosis (ver sección 4.4). Debe tenerse en cuenta que la insuficiencia renal o hepática se produce con mayor frecuencia en los pacientes de edad avanzada. Los pacientes de edad avanzada están expuestos a un mayor riesgo de padecer consecuencias graves derivadas de las reacciones adversas. Si se considera necesario administrar un antiinflamatorio no esteroideo (AINE), se debe utilizar la dosis eficaz más baja durante el período de tratamiento lo más corto posible.

Durante el tratamiento con AINE, se debe realizar un seguimiento periódico del paciente para detectar la presencia de sangrado gastrointestinal.

Insuficiencia renal

Se debe extremar la precaución con la administración de ibuprofeno en pacientes con insuficiencia renal. La dosis se debe evaluar en cada paciente. La dosis se debe mantener lo más baja posible, y se debe supervisar la función renal (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.2).

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

Tasa de filtración glomerular	Dosis
10-50 ml/min	500 mg cada 6 horas
< 10 ml/min	500 mg cada 8 horas

Insuficiencia hepática

Se debe extremar la precaución con la administración de ibuprofeno en pacientes con insuficiencia hepática. La dosis se debe evaluar en cada paciente de forma individual y esta se debe mantener lo más baja posible (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.2).

En el caso de pacientes que presenten insuficiencia hepática, la dosis de paracetamol se debe reducir o se debe prolongar el intervalo de administración.

La dosis diaria de paracetamol no debe sobrepasar 2 g en las situaciones siguientes:

- insuficiencia hepática
- síndrome de Gilbert (ictericia familiar no hemolítica)
- alcoholismo crónico
- deshidratación
- desnutrición crónica

Población pediátrica

Este medicamento está contraindicado en niños y adolescentes menores de 18 años (ver sección 4.3).

Forma de administración

Vía oral.

Con el fin de reducir al máximo los efectos adversos, se recomienda que el paciente tome este medicamento con alimentos.

También se recomienda tomar el medicamento con un vaso lleno de agua..

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Pacientes con antecedentes de reacciones de hipersensibilidad (p. ej., broncoespasmo, angioedema, asma, rinitis o urticaria) asociadas al ácido acetilsalicílico o a otros antiinflamatorios no esteroideos (AINE).
- Pacientes con antecedentes de úlcera péptica o sangrado gastroduodenal recidivantes pasadas o activas (dos o más episodios distintos de ulceración o sangrado demostrados).
- Pacientes con antecedentes o la presencia de ulceración/perforación o sangrado gastrointestinales, lo que incluye los relacionados con los AINE (ver sección 4.4).
- Pacientes que presenten defectos de la coagulación.
- Pacientes que presenten una hemorragia cerebrovascular u otro tipo de hemorragia activa.
- Pacientes con una insuficiencia hepática, renal o cardíaca graves (clase IV de la NYHA, New York Heart Association) (ver sección 4.4).
- Durante el último trimestre del embarazo (ver sección 4.6).
- Pacientes menores de 18 años.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Este medicamento es para un uso durante un breve período de tiempo y su uso no se recomienda durante más de tres días.

No se recomienda el uso prolongado ni frecuente. El uso prolongado, salvo bajo supervisión médica, puede dañar la salud.

Para evitar el riesgo de sobredosis:

- No deben combinarse distintos medicamentos que contengan paracetamol, ya que aumenta el riesgo de sobredosis (ver sección 4.9) o de efectos adversos graves (ver sección 4.5).
- Deben respetarse las dosis máximas recomendadas (ver sección 4.2).

Paracetamol

El peligro de una sobredosis de paracetamol es mayor en pacientes con hepatopatía alcohólica no cirrótica. En el caso de que se produzca una sobredosis, se debe buscar asistencia médica de inmediato, aunque el paciente se encuentre bien, dado el riesgo que existe de daño hepático grave retardado.

En el caso de fiebre aguda o signos de una infección secundaria o un malestar persistente, se debe consultar a un médico.

.5).

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 y otras fuentes de deficiencia de glutatión (por ejemplo, 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.

Ibuprofeno

Las reacciones adversas se pueden reducir al máximo mediante la utilización de 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) y con la toma de la dosis junto con alimentos (ver sección 4.2).

Episodios trombóticos cardiovasculares

Ibuprofeno

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 padecer acontecimientos arteriotrombóticos (por ejemplo, infarto de miocardio o ictus). En términos generales, 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.

Únicamente se debe tratar con ibuprofeno a pacientes que padezcan una hipertensión no controlada, una insuficiencia cardíaca congestiva (clase II-III de la NYHA), una cardiopatía isquémica establecida, una arteriopatía periférica o una enfermedad cerebrovascular, después de haberlo evaluado detenidamente, y se deben evitar las dosis elevadas (2400 mg/día).

También se debe efectuar una valoración cuidadosa antes de iniciar el tratamiento prolongado en pacientes que presenten factores de riesgo de acontecimientos cardiovasculares (p. ej., hipertensión, hiperlipidemia, diabetes *mellitus* y tabaquismo), en especial si son necesarias dosis elevadas de ibuprofeno (2400 mg/día).

Se han notificado casos de síndrome de Kounis en pacientes tratados con Xidolfen. 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.

Insuficiencia hepática

Paracetamol/ibuprofeno

El uso de paracetamol en dosis superiores a las recomendadas puede provocar hepatotoxicidad e, incluso, insuficiencia hepática y la muerte. También se debe controlar la función hepática de forma periódica en pacientes con alteración de la función hepática o que presenten antecedentes de enfermedad hepática o que estén recibiendo tratamiento con ibuprofeno o paracetamol durante períodos prolongados, puesto que se ha notificado que el ibuprofeno tiene un efecto leve y pasajero en las enzimas hepáticas.

Se han notificado casos raros de reacciones hepáticas graves, incluida la ictericia y casos de hepatitis mortal, con ibuprofeno y con otros AINE. Si los resultados anómalos de las pruebas hepáticas persisten o empeoran, si aparecen signos y síntomas clínicos compatibles con una enfermedad hepática o si se producen manifestaciones sistémicas (p. ej., eosinofilia, erupción, etc.), se debe suspender el uso de ibuprofeno. Con los dos fármacos se han notificado casos de hepatotoxicidad e, incluso, insuficiencia hepática, en especial, con el paracetamol.

Los pacientes que consumen alcohol de forma habitual en cantidades superiores a las recomendadas no deben tomar este medicamento.

Tomar una dosis equivalente a varias veces la dosis diaria de una vez puede provocar daños graves al hígado. No siempre se produce pérdida de consciencia. No obstante, es necesario llamar a un médico inmediatamente por el riesgo de daño hepático irreversible (ver sección 4.9).

Se deben tener en cuenta los factores de riesgo siguientes con precaución, ya que pueden reducir el umbral de la toxicidad hepática del paracetamol. En estos casos, se debe ajustar la dosis, y en ningún caso se debe sobrepasar la dosis máxima diaria en esta población de pacientes (ver sección 4.2):

- insuficiencia hepática (incluido el síndrome de Gilbert)
- hepatitis aguda
- insuficiencia renal
- alcoholismo crónico
- adultos con menos de 50 kg de peso
- deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa
- anemia hemolítica
- tratamiento simultáneo con fármacos que afecten a la función hepática
- deshidratación
- desnutrición crónica, estado de ayunas (reservas bajas del glutatión hepático)

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

Insuficiencia renal

Paracetamol/ibuprofeno

Existe un riesgo mínimo de toxicidad inducida por el paracetamol en pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave. No obstante, debido al componente ibuprofeno de este fármaco, se debe extremar la precaución cuando se inicie el tratamiento con ibuprofeno en pacientes con deshidratación. Los dos metabolitos principales del ibuprofeno se excretan principalmente en la orina, y la alteración de la función renal puede provocar su acumulación. Se desconoce la relevancia de este efecto. Se ha notificado que el uso de AINE puede causar nefrotoxicidad en distintas formas, incluidos la nefritis intersticial, el síndrome nefrítico y la insuficiencia renal. La insuficiencia renal derivada del uso de ibuprofeno suele ser reversible. En pacientes con insuficiencia renal, cardíaca o hepática, aquellos que tomen diuréticos e inhibidores de la ECA y en pacientes de edad avanzada es necesario extremar la precaución, ya que el uso de antiinflamatorios no esteroideos puede deteriorar la función renal. La dosis se debe mantener lo más baja posible, y se debe supervisar la función renal de estos pacientes.

En aquellos pacientes que desarrollen una insuficiencia renal grave se debe interrumpir el tratamiento (ver sección 4.3).

Uso combinado de inhibidores de la ECA o antagonistas de los receptores de la angiotensina, antiinflamatorios y diuréticos tiazídicos

El uso de un fármaco inhibidor de la ECA (inhibidor de la ECA o antagonista de los receptores de la angiotensina), un antiinflamatorio (AINE o inhibidor de COX-2) y un diurético tiazídico de forma simultánea aumenta el riesgo de insuficiencia renal. Esto incluye el uso de fármacos de combinación fija que contengan más de una clase de fármacos. El uso combinado de estos medicamentos debe ir acompañado de una mayor supervisión de la creatinina sérica, en especial, en el momento de la instauración de la administración de la combinación. La combinación de fármacos de estas tres clases de medicamentos se debe utilizar con precaución, en especial, en pacientes de edad avanzada o en los que ya presenten insuficiencia renal.

Pacientes de edad avanzada

Paracetamol/ibuprofeno

En los pacientes de edad avanzada que precisen un tratamiento con paracetamol no es necesario un ajuste de la dosis indicada. No obstante, no es necesaria una reducción de la dosis recomendada. Sin embargo, es preciso extremar la precaución en cuanto al uso de ibuprofeno, ya que los pacientes de más de 65 años no deben tomarlo sin la evaluación previa de las morbilidades asociadas y los tratamientos asociados, puesto que existe un aumento del riesgo de aparición de efectos adversos, en concreto, insuficiencia cardíaca, ulceración gastrointestinal e insuficiencia renal.

Efectos hemáticos

Ibuprofeno

Se han notificado casos raros de discrasias sanguíneas. Los pacientes que estén recibiendo un tratamiento prolongado con ibuprofeno deben someterse a una supervisión hemática periódica.

Defectos de la coagulación

Ibuprofeno

Al igual que otros AINE, el ibuprofeno puede inhibir la agregación plaquetaria. Se ha demostrado que el ibuprofeno prolonga el tiempo de sangrado (aunque dentro del intervalo normal) en personas sanas. Dado que este efecto de prolongación del sangrado puede ser excesivo en pacientes con defectos hemostáticos subyacentes, los fármacos con ibuprofeno se deben utilizar con precaución en personas con defectos de la coagulación intrínsecos y aquellos que se encuentren en tratamiento con anticoagulantes.

Acontecimientos gastrointestinales

Ibuprofeno

Durante el tratamiento con todos los AINE, se han notificado casos de sangrado, ulceración o perforación gastrointestinales (GI), que pueden ser mortales, a lo largo de todo el tratamiento, tanto con la presencia como con la ausencia 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 las dosis de los AINE en pacientes que tengan antecedentes de úlceras, en especial si están complicadas con hemorragia o perforación (ver sección 4.3), así como en la población de edad avanzada. Estos pacientes deben comenzar el tratamiento con la dosis más baja disponible.

Se debe contemplar 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 simultáneo de dosis bajas de ácido acetilsalicílico o de otros fármacos que puedan aumentar el riesgo gastrointestinal (consulte la información siguiente y la sección 4.5).

Los pacientes que presenten antecedentes de una toxicidad GI, en especial, los de edad avanzada, deben notificar cualquier síntoma abdominal inusual (especialmente, sangrado GI) que experimenten, sobre todo en las primeras fases del tratamiento.

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

En pacientes que presenten antecedentes de sangrado o úlcera gastrointestinales, los fármacos que contengan ibuprofeno se deben emplear con precaución y en la dosis eficaz más baja durante el menor tiempo posible, ya que su enfermedad se podría ver exacerbada.

Dado el componente ibuprofeno que contiene el fármaco, este medicamento se debe administrar con precaución a pacientes que presenten antecedentes de enfermedad GI (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn), así como en pacientes con porfiria y varicela.

Si existen indicios de sangrado o ulceración gastrointestinal, se debe suspender el tratamiento con este fármaco.

Se debe evitar el uso simultáneo con otros fármacos que contengan AINE, incluidos los inhibidores específicos de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) (ver sección 4.5).

Los pacientes de edad avanzada muestran un aumento de la frecuencia de reacciones adversas debidas a los AINE, en especial, sangrado y perforación gastrointestinales, que pueden ser mortales (ver sección 4.2).

Hipertensión arterial

Ibuprofeno

Los AINE pueden provocar una hipertensión de nueva aparición o empeorar la hipertensión preexistente, y los pacientes que tomen antihipertensores junto con AINE pueden presentar una alteración de la respuesta antihipertensora. Se recomienda precaución a la hora de prescribir AINE a pacientes con hipertensión. Durante el inicio del tratamiento con AINE y, a partir de entonces, de forma periódica, se debe controlar la tensión de forma estrecha.

Insuficiencia cardíaca

Ibuprofeno

Se han observado casos de retención de líquidos y edema en algunos pacientes que estaban tomando AINE, por lo que se recomienda extremar la precaución en pacientes con retención de líquidos o insuficiencia cardíaca.

Reacciones cutáneas adversas graves (RCAG)

Ibuprofeno

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).

Asma preexistente

Ibuprofeno

No se deben administrar fármacos que contengan ibuprofeno a pacientes con asma sensible al ácido acetilsalicílico, y estos se deben utilizar con precaución en pacientes con un asma preexistente.

Efectos oftálmicos

Ibuprofeno

Se han observado efectos adversos oftálmicos con el uso de AINE. Por lo tanto, los pacientes que desarrollen alteraciones visuales durante el tratamiento con fármacos que contengan ibuprofeno deben someterse a una exploración oftálmica.

Meningitis aséptica

Ibuprofeno

Se han notificado casos raros de meningitis aséptica con el uso de fármacos que contienen ibuprofeno, generalmente, aunque no siempre, en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) u otros trastornos del tejido conjuntivo.

Posibles interferencias con pruebas analíticas

Paracetamol

Con los sistemas analíticos actuales, el paracetamol no provoca interferencias con los ensayos de laboratorio. No obstante, existen determinados métodos con los que existe la posibilidad de que se produzca una interferencia, tal como se indica a continuación:

Análisis de orina

El paracetamol en dosis terapéuticas puede interferir en la determinación del ácido 5-hidroxiindolacético (5HIAA) y arrojar resultados positivos falsos. Las determinaciones falsas se pueden eliminar, si se evita la toma de paracetamol varias horas antes y durante la obtención de la muestra de orina.

Enmascaramiento de los síntomas de infecciones subyacentes

Ibuprofeno

Este medicamento puede enmascarar los síntomas de una infección, lo que puede provocar el retraso del 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 este medicamento para aliviar la fiebre o el dolor relacionados con una infección, se recomienda vigilar la infección. En entornos extrahospitalarios, el paciente debe consultar a un médico, si los síntomas persisten o empeoran.

Con el uso prolongado de analgésicos se puede producir cefalea, que no se debe tratar con un aumento de la dosis de este fármaco.

Precauciones especiales

Ibuprofeno

Para evitar la exacerbación de la enfermedad o la insuficiencia suprarrenal, cuando se incorporen fármacos que contengan ibuprofeno al plan de tratamiento de los pacientes que hayan recibido un tratamiento corticosteroide prolongado, se les debe realizar una reducción progresiva del tratamiento en lugar de suspenderlo de forma brusca.

Existen algunos datos que indican que los fármacos que inhiben la síntesis de ciclooxigenasa y prostaglandinas pueden provocar un deterioro de la fertilidad femenina por la afectación de la ovulación. Este efecto es reversible con la interrupción del tratamiento.

.

Sodio

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

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Este fármaco no se debe tomar con otros medicamentos que contengan paracetamol, ibuprofeno, ácido acetilsalicílico, salicilatos ni con ningún otro antiinflamatorio no esteroideo (AINE), salvo que así lo indique un médico.

Ibuprofeno

Al igual que con otros fármacos que contiene ibuprofeno, se deben evitar las combinaciones siguientes con /.../:

Anticoagulantes cumarínicos: los AINE pueden aumentar el efecto de los anticoagulantes, como la warfarina. Los estudios preclínicos han mostrado que el ibuprofeno potencia los efectos de la warfarina en el tiempo de coagulación. Los AINE y los anticoagulantes cumarínicos son metabolizados por la misma enzima, la CYP2C9.

Antiagregantes plaquetarios: los AINE no se deben administrar de forma simultánea con antiagregantes plaquetarios, como la ticlopidina, dado el efecto aditivo de la inhibición de la función plaquetaria (consultar la información siguiente).

Metotrexato: los AINE inhiben la secreción tubular del metotrexato y, como consecuencia de ello, se puede producir cierta interacción metabólica que puede reducir la eliminación del metotrexato. Por tanto, cuando se administre un tratamiento con dosis elevadas de metotrexato, siempre se debe evitar la prescripción de AINE (consultar la información siguiente).

Ácido acetilsalicílico: por lo general, no se recomienda la administración simultánea de ibuprofeno y ácido acetilsalicílico debido a la posibilidad de que se produzca un 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 de forma simultánea. 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 pueda provocar efectos importantes desde el punto de vista clínico (ver sección 5.1).

Glucósidos cardíacos: los AINE pueden exacerbar la insuficiencia cardíaca, reducir la filtración glomerular y aumentar la concentración plasmática de glucósidos cardíacos (p. ej., digoxina).

Mifepristona: en teoría, se puede producir una reducción de la eficacia del fármaco, debido a las propiedades antiprostaglandínicas de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), incluido el ácido acetilsalicílico. Los datos limitados existentes sugieren que la administración conjunta de AINE el día de la administración de prostaglandina no influye negativamente en los efectos de la mifepristona ni de la prostaglandina sobre la maduración cervicouterina o la contractibilidad uterina ni tampoco reduce la eficacia clínica de la interrupción clínica del embarazo.

Sulfonilureas: se han notificado casos raros de hipoglucemia en pacientes en tratamiento con sulfonilureas que recibieron ibuprofeno.

Las combinaciones siguientes con /.../ pueden precisar un ajuste de la dosis:

Los AINE pueden reducir el efecto de los diuréticos y otros antihipertensores. Los diuréticos también pueden aumentar el riesgo de nefrotoxicidad de los AINE.

Los AINE pueden disminuir la excreción de los aminoglucósidos. Niños: se debe tener precaución durante el tratamiento simultáneo con ibuprofeno y aminoglucósidos.

Litio: el ibuprofeno reduce la eliminación renal de litio, con lo que se puede producir un aumento de las concentraciones séricas de litio como consecuencia de ello. Se debe evitar la combinación, a menos que se puedan llevar a cabo controles frecuentes del litio sérico y se pueda realizar una posible reducción de la dosis de litio.

Inhibidores ECA, antagonistas de la angiotensina II y diuréticos: existe un aumento del riesgo de insuficiencia renal aguda, por lo general, reversible, en pacientes con insuficiencia renal (p. ej., pacientes deshidratados o de edad avanzada) cuando se administra de forma simultánea un tratamiento con inhibidores de la ECA o antagonistas de la angiotensina II y AINE, lo que incluye a los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2. Por lo tanto, la combinación se debe administrar con precaución a pacientes con insuficiencia renal, en especial, los pacientes de edad avanzada. Los pacientes se deben hidratar adecuadamente, y se debe contemplar el control de la función renal tras la instauración del tratamiento combinado y de forma periódica durante el tratamiento (ver sección 4.4).

Betabloqueantes: los AINE contrarrestan el efecto antihipertensor de los bloqueantes de los receptores adrenérgicos β .

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS): tanto los ISRS como los AINE conllevan un aumento del riesgo de hemorragia, p. ej., en el tracto gastrointestinal. Este riesgo se ve incrementado con el tratamiento combinado. El mecanismo de esta interacción podría estar relacionado con una reducción de la captación de serotonina en las plaquetas (ver sección 4.4).

Ciclosporina: la administración simultánea de AINE y ciclosporina se considera capaz de aumentar el riesgo de nefrotoxicidad debido a la disminución de la síntesis de prostaciclina en los riñones. Por consiguiente, en el caso de un tratamiento combinado, se debe supervisar estrechamente la función renal.

Captopril: los estudios experimentales indican que el ibuprofeno contrarresta el efecto del captopril en la excreción de sodio.

Tiazidas, preparaciones con compuestos tiazídicos y diuréticos del asa: los AINE pueden contrarrestar el efecto diurético de la furosemida y la bumetanida, posiblemente mediante la inhibición de la síntesis de prostaglandina. También pueden contrarrestar el efecto antihipertensor de las tiazidas.

Tacrolimús: la administración simultánea de AINE y tacrolimús se considera capaz de aumentar el riesgo de nefrotoxicidad debido a la disminución de la síntesis de prostaciclina en los riñones. Por consiguiente, en el caso de un tratamiento combinado, se debe supervisar estrechamente la función renal.

Metotrexato: también se debe tener en cuenta el riesgo de una posible interacción entre un AINE y el metotrexato relacionada con un tratamiento con dosis bajas de metotrexato, en especial, en pacientes con insuficiencia renal. Se debe controlar la función renal siempre que se administre el tratamiento combinado. Si tanto el AINE como el metotrexato se administran en el plazo de 24 horas, se debe extremar la precaución, ya que las concentraciones plasmáticas de metotrexato pueden aumentar y, por consiguiente, aumentar la toxicidad (consultar la información anterior).

Corticosteroides: el tratamiento simultáneo provoca un aumento del riesgo de ulceración o sangrado gastrointestinales.

Antiagregantes plaquetarios: aumento del riesgo de sangrado gastrointestinal (consultar la información anterior).

Inhibidores de la CYP2C9: la administración simultánea de ibuprofeno e inhibidores de la CYP2C9 puede aumentar la exposición al ibuprofeno (sustrato de la CYP2C9). En un estudio llevado a cabo con voriconazol y fluconazol (inhibidores de la CYP2C9) se ha mostrado 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.

Paracetamol

El paracetamol se metaboliza por completo en el hígado. Determinados metabolitos del paracetamol son hepatotóxicos y, por lo tanto, la administración simultánea con inductores enzimáticos potentes (rifampicina, algunos anticonvulsivos, etc.) pueden provocar reacciones hepatotóxicas, en especial, cuando se usan dosis elevadas de paracetamol.

Antagonistas de la vitamina K: el efecto de los antagonistas de la vitamina K (en especial, la warfarina) se puede potenciar, en especial, con la toma periódica de dosis elevadas de paracetamol. El efecto se puede producir con dosis diarias de tan solo 1,5-2 g durante 5-7 días. En este caso, se recomienda la supervisión periódica del índice internacional normalizado (IIN). La toma puntual de paracetamol no tiene ningún efecto de relevancia en la tendencia al sangrado.

Inductores enzimáticos y alcohol: el riesgo de hepatotoxicidad se puede incrementar por el uso de inductores enzimáticos, como los barbitúricos, la carbamacepina, la fenitoína, la primidona, la rifampicina, la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) y el alcohol. No se debe superar la dosis máxima diaria en ningún caso en estos pacientes (ver secciones 4.2, 4.4 y 4.9).

Probenecid: el probenecid puede reducir la eliminación del paracetamol prácticamente a la mitad mediante la inhibición de la conjugación del ácido glucurónico. En pacientes que estén tomando de forma simultánea probenecid, se debe reducir la dosis de paracetamol.

Isoniacida: la isoniacida disminuye la eliminación del paracetamol, lo que puede aumentar la concentración plasmática del paracetamol mediante la inhibición del metabolismo hepático. No obstante, en algunas personas, se ha observado una inducción del metabolismo del paracetamol, dando lugar a la formación de metabolitos tóxicos. Este riesgo parece ser mayor poco tiempo después de dejar de tomar isoniacida o en acetiladores rápidos de la isoniacida si se toma el paracetamol tarde en el intervalo de dosis de la isoniacida.

Propantelina, antidepresivos con propiedades anticolinérgicas y analgésicos opioides: reducen el vaciado gástrico y, por consiguiente, la absorción del paracetamol.

Metoclopramida y domperidona: reabsorción acelerada del paracetamol en el intestino delgado debido al vaciado gástrico acelerado.

Lamotrigina: biodisponibilidad reducida de la lamotrigina, con una posible reducción del efecto terapéutico, debido a la posible inducción del metabolismo hepático.

.

Flucoxacilina: debe tenerse precaución cuando se utilice paracetamol de forma concomitante con flucloxacilina, ya que la ingesta simultánea se ha asociado con acidosis metabólica por brecha aniónica elevada debido a acidosis piroglutámica, especialmente en pacientes con factores de riesgo (ver sección 4.4).

Interacción con pruebas diagnósticas: la administración de paracetamol puede interferir en la determinación de las concentraciones sanguíneas de ácido úrico mediante el método del ácido fosfotúngstico, así como la de la glucosa en sangre mediante el método de la glucosa oxidasa-peroxidasa.

Anticonceptivos hormonales/estrógenos: disminución de las concentraciones plasmáticas de paracetamol, con una posible reducción de la eficacia debida a la inducción del metabolismo.

Cloranfenicol: el paracetamol puede provocar una posible potenciación de la toxicidad del cloranfenicol mediante la inhibición del metabolismo hepático. Cuando se combine el paracetamol con una inyección de cloranfenicol, se recomienda la supervisión de las concentraciones plasmáticas del cloranfenicol.

Paracetamol/Ibuprofeno

Colestiramina: el tratamiento simultáneo con colestiramina e ibuprofeno tiene como resultado la prolongación y la reducción (25 %) de la absorción del ibuprofeno. Además, la colestiramina podría reducir la absorción del paracetamol. Cuando sea necesaria la administración simultánea de paracetamol/ibuprofeno y colestiramina, paracetamol/ibuprofeno se debe tomar al menos 2 horas antes o 4 horas después de la administración de colestiramina.

Zidovudina: la administración conjunta de paracetamol y zidovudina puede tener como resultado una neutropenia y hepatotoxicidad. Se debe evitar el uso crónico o frecuente de paracetamol en pacientes que estén siendo tratados con zidovudina. Si el uso crónico de paracetamol y zidovudina es necesario, se deben controlar el hemograma y la función hepática, en especial, en pacientes desnutridos. Además, existen indicios de un aumento del riesgo de hemartrosis y hematomas en pacientes hemofílicos VIH(+) que estaban recibiendo tratamiento simultáneo con zidovudina e ibuprofeno.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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

Ibuprofeno

La inhibición de la síntesis de prostaglandinas puede afectar negativamente al embarazo o al desarrollo embrionario o fetal. Los datos obtenidos en los estudios epidemiológicos sugieren un aumento del riesgo de aborto espontáneo, 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 tiene como resultado un aumento de la pérdida en la fase pre- y postimplantacional y de mortalidad embriofetal. Además, se ha notificado un aumento de las incidencias de distintas malformaciones en animales a los que se les administró un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas durante la organogénesis.

A partir de la semana 20 de embarazo, el ibuprofeno puede provocar oligohidramnios como consecuencia de la disfunción renal fetal. Esto puede suceder poco después del inicio del tratamiento y suele ser reversible tras la suspensión. Además, se han notificado casos de constricción del conducto arterial después del tratamiento en el segundo trimestre, donde la mayoría de los casos se resolvieron tras la retirada del tratamiento. Por lo tanto, no debe utilizarse ibuprofeno durante el primer y el segundo trimestre del embarazo a no ser que la situación clínica de la mujer requiera tratamiento con ibuprofeno. 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 contemplar la monitorización prenatal por si se produce oligohidramnios y constricción del conducto arterial tras la exposición a ibuprofeno durante varios días a partir de la semana 20 de gestación. Xidolfen se debe interrumpir si se observa oligohidramnios o constricción del conducto arterial.

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 conducto arterioso e hipertensión pulmonar).
 - Disfunción renal, que puede progresar a fallo renal, acompañado de oligohidramnios.
- A la madre y al neonato al final del embarazo a:
 - Una posible prolongación del tiempo de hemorragia, 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 consiguiente, este medicamento está contraindicado durante el tercer trimestre de embarazo (ver secciones 4.3 y 5.3).

Paracetamol

Un gran volumen de datos de mujeres embarazadas tratadas con paracetamol indica 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, el paracetamol se puede utilizar durante el embarazo en caso de indicación clínica. No obstante, deberá utilizarse la dosis eficaz más baja durante el menor tiempo posible y con la menor frecuencia posible.

Lactancia

Ibuprofeno y sus metabolitos se excretan en la leche materna, pero en cantidades muy pequeñas (0,0008 % de la dosis materna). No se conocen efectos nocivos para los lactantes.

Paracetamol y sus metabolitos se excretan en la leche materna, pero con dosis terapéuticas de Xidolfen, no se prevén efectos en los niños lactantes. Xidolfen se puede usar durante la lactancia.

Fertilidad

El uso de este medicamento puede alterar la fertilidad femenina y no se recomienda en mujeres que traten de quedarse embarazadas. En mujeres con dificultad para quedarse embarazadas o que se estén sometiendo a estudios de infertilidad, se debe contemplar la retirada del medicamento.

En cuanto a la fertilidad masculina, no se dispone de datos clínicos adecuados suficientes.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Pueden producirse efectos adversos, como mareo, somnolencia, fatiga y alteraciones visuales después de tomar AINE. Si los pacientes se ven afectados por alguno de estos síntomas, no deberán conducir ni manejar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

En los ensayos clínicos llevados a cabo con este fármaco no se han indicado otros efectos adversos distintos de los del paracetamol o el ibuprofeno en monoterapia.

En la tabla siguiente se enumeran las reacciones adversas procedentes de los datos de farmacovigilancia que han padecido los pacientes que han tomado ibuprofeno o paracetamol en monoterapia, tanto a corto plazo como de forma prolongada.

A continuación, se muestran los acontecimientos adversos que se han relacionado con el ibuprofeno o y el paracetamol en monoterapia, enumerados según la clasificación de órganos del sistema MedDRA y su frecuencia de aparición.

Para la clasificación de las reacciones adversas por frecuencia se ha empleado la convención siguiente:

muy frecuentes ($\geq 1/10$)

frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$)

raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$)

muy raras ($< 1/10\ 000$)

frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy raras	Tombocitopenia, leucopenia, pancitopenia, neutropenia, anemia hemolítica, agranulocitosis, anemia aplásica ¹
	Frecuencia no conocida	Anemia ¹
Trastornos del sistema	Poco	Reacciones alérgicas ²

inmunológico	frecuentes	
	Muy raras	Reacciones alérgicas que precisaron la suspensión del tratamiento. Los síntomas pueden incluir hinchazón de la cara, la lengua y la garganta, disnea, taquicardia, hipotensión ²
	Frecuencia no conocida	<i>Shock</i> anafiláctico ²
Trastornos psiquiátricos	Muy raras	Confusión, depresión y alucinaciones
Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuentes	Cefalea y mareo
	Raras	Parestesia
	Muy raras	Meningitis aséptica, ³ neuritis óptica y somnolencia
Trastornos oculares	Muy raras	Deterioro visual
Trastornos del oído y del laberinto	Muy raras	Acúfenos y vértigo
Trastornos cardíacos	Frecuentes	Edema ⁴
	Muy raras	Insuficiencia cardíaca
	Frecuencia no conocida	Síndrome de Kounis
Trastornos vasculares	Muy raras	Hipertensión ⁴
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy raras	Reactividad respiratoria, lo que incluye asma, exacerbación del asma, broncoespasmo y disnea ²
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Dolor abdominal, vómitos, diarrea, náuseas, dispepsia y malestar abdominal ⁵
	Poco frecuentes	Úlcera péptica, perforación gastrointestinal o sangrado gastrointestinal, melena, hematemesis, ⁶ ulceración de la boca, exacerbación de la colitis y enfermedad de Crohn, ⁷ gastritis, pancreatitis, flatulencia y estreñimiento
Trastornos hepatobiliares	Raras	Función hepática anormal, insuficiencia hepática, necrosis hepática e ictericia ⁸
	Muy raras	Hepatotoxicidad ⁸
	Frecuencia no conocida	Hepatitis ⁸
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuencia no conocida	Acidosis metabólica con déficit aniónico elevado ⁹
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Hiperhidrosis
	Poco frecuentes	Distintas erupciones cutáneas ²
	Raras	Prurito, erupciones, angioedema, urticaria
	Muy raras	Se han notificado casos muy raros de reacciones cutáneas graves. Reacciones cutáneas adversas graves (RCAG) (incluido el eritema multiforme, la dermatitis exfoliativa, el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica ²), púrpura.
	Frecuencia no conocida	Reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome DRESS) Pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) Fotosensibilidad
Trastornos renales y urinarios	Muy raras	Piuria estéril (orina turbia)
	Frecuencia no conocida	Nefropatías (nefritis intersticial, necrosis tubular, síndrome nefrótico e insuficiencia renal aguda y

		crónica) tras el uso prolongado de dosis elevadas ¹⁰
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Raras	Malestar
	Muy raras	Fatiga
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Raras	Sobredosis e intoxicación
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Alanina-aminotransferasa elevada, gamma-glutamilttransferasa elevada y pruebas de la función hepática anormales con paracetamol. Creatinina en sangre elevada, urea en sangre elevada.
	Poco frecuentes	Aspartato-aminotransferasa elevada, fosfatasa alcalina en sangre aumentada, creatinfosfocinasa en sangre aumentada, hemoglobina disminuida y recuento plaquetario elevado.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

¹ Los primeros signos son fiebre, dolor de garganta, úlceras bucales superficiales, síntomas pseudogripales, agotamiento agudo, sangrado y hematomas sin causa aparente y nariz sangrante.

² Se han notificado reacciones de hipersensibilidad. Estas reacciones pueden incluir: a) reacciones alérgicas inespecíficas y anafilaxia; b) actividad de las vías respiratorias, p. ej., asma, empeoramiento del asma, broncoespasmo o disnea; o c) distintas reacciones cutáneas, lo que incluye habones de distintos tipos, prurito, urticaria, púrpura, angioedema y, en casos más raros, dermatosis exfoliativa y ampollosa (incluidos la necrólisis epidérmica tóxica, el síndrome de Stevens-Johnson y el eritema multiforme).

³ No se comprende por completo el mecanismo patógeno de la meningitis aséptica inducida por fármacos. No obstante, los datos disponibles sobre la meningitis aséptica relacionada con los AINE indica una reacción de hipersensibilidad (debido a la relación temporal con la toma del fármaco y a la remisión de los síntomas tras la interrupción del tratamiento). Cabe destacar que se han observado casos aislados de meningitis aséptica en pacientes que padecían una enfermedad autoinmunitaria preexistente (como el lupus eritematoso sistémico y trastornos mixtos del tejido conjuntivo) durante el tratamiento con ibuprofeno, con síntomas, como rigidez de cuello, cefalea, náuseas, vómitos o desorientación (ver sección 4.4).

⁴ 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 padecer acontecimientos arteriotrombóticos (por ejemplo, infarto de miocardio o ictus) (ver sección 4.4).

⁵ Los efectos adversos observados con mayor frecuencia son de naturaleza gastrointestinal.

⁶ En algunos casos, mortales, en especial, en los pacientes de edad avanzada.

⁷ Ver sección 4.4.

⁸ En especial, en casos de sobredosis de paracetamol (ver sección 4.9).

⁹ 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.¹⁰ En especial, en el tratamiento prolongado, asociado a un aumento de la urea sérica y edema. También incluye necrosis papilar.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9. Sobredosis

Síntomas relacionados con la sobredosis por paracetamol:

En caso de sobredosis, existe el riesgo de toxicidad hepática aguda, en especial, en los pacientes de edad avanzada, niños de corta edad, en casos de insuficiencia hepática o renal, alcoholismo crónico, desnutrición crónica, cuando se emplean inductores enzimáticos y en adultos con un peso inferior a 50 kg.

También tienen un riesgo de sobredosis los pacientes que estén recibiendo tratamiento a largo plazo con carbamacepina, fenobarbital, fenitoína, primidona, rifampicina, hierba de San Juan u otros fármacos que induzcan a las enzimas hepáticas.

La hepatotoxicidad suele producirse en tan solo 24-48 horas de la ingestión. Una sobredosis puede ser mortal. En el caso de que se produzca una sobredosis, se debe consultar a un médico de inmediato, incluso en ausencia de síntomas.

En las primeras 24 horas suelen aparecer náuseas, vómitos, anorexia, palidez y dolor abdominal. Una sobredosis considerable (a partir de 10 g en adultos, lo que equivale a 20 comprimidos) provoca una toxicidad hepática aguda, acompañada de citólisis hepática, lo que provoca insuficiencia hepatocelular, acidosis metabólica y encefalopatía, lo que puede conducir al coma y la muerte. También se han observado concentraciones elevadas de transaminasas hepáticas (ASAT, ALAT), lactato-deshidrogenasa y bilirrubina, asociadas a una prolongación del tiempo de protrombina (12-48 horas después de la administración). Puede desarrollarse una insuficiencia renal aguda, acompañada de necrosis tubular aguda, que se manifiesta de forma marcada por dolor en la fosa lumbar, hematuria y proteinuria, que se pueden desarrollar incluso en ausencia de un daño hepático grave. Se han notificado casos de arritmias cardíacas y pancreatitis.

El umbral de la toxicidad hepática podría reducirse si están presentes los factores de riesgos mencionados previamente (ingestión de 5 g, equivalente a 10 comprimidos).

Procedimiento de urgencia

- Hospitalización inmediata, incluso en ausencia de síntomas tempranos evidentes. Los síntomas pueden limitarse a náuseas o vómitos y podrían no reflejar la gravedad de la sobredosis o el riesgo de daño orgánico.
 - Muestra de sangre para determinar la concentración plasmática inicial de paracetamol.
 - Administración del antídoto N-acetilcisteína, por vía oral o intravenosa, de ser posible, en las 8 horas posteriores a la ingestión.
 - Administración de carbón activado, de ser posible, en la hora posterior a la ingestión.
 - Tratamiento sintomático.
- Aquellos pacientes que presenten una disfunción hepática grave transcurridas más de 24 horas desde la ingestión deben recibir tratamiento de acuerdo con las guías clínicas establecidas.

Síntomas relacionados con la sobredosis por ibuprofeno:

En niños, la ingestión de más de 400 mg/kg de ibuprofeno puede provocar síntomas. En los adultos, el efecto dosis-respuesta no es tan claro.

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

La mayoría de pacientes que han ingerido cantidades de AINE de relevancia clínica tan solo sufrirán náuseas, vómitos, dolor epigástrico o, en casos más raros, diarrea. También es posible la aparición de acúfenos, cefalea y sangrado gastrointestinal. En los envenenamientos más graves, la toxicidad se observa en el sistema nervioso central, que se manifiesta con somnolencia, en ocasiones, excitación y desorientación o coma. En algunos casos, los pacientes pueden sufrir convulsiones. En las intoxicaciones graves, se puede producir acidosis metabólica, y el tiempo de protrombina/IIN se puede prolongar, debido probablemente a la interferencia con la acción de los factores de coagulación en circulación. Si la sobredosis coincide en el tiempo con una deshidratación, se pueden producir casos de insuficiencia renal aguda y daño hepático. En los pacientes asmáticos se puede producir una exacerbación del asma.

Tratamiento

El tratamiento debe ser sintomático y de soporte y debe incluir el mantenimiento de las vías respiratorias abiertas y el control de las constantes cardíacas y vitales hasta que el paciente esté estable. Se debe contemplar la administración de carbón activado, si el paciente se presenta durante la primera hora de la ingestión de una cantidad potencialmente tóxica del medicamento. Si se producen convulsiones frecuentes o prolongadas, estas se deben tratar con diazepam o lorazepam por vía intravenosa. En el caso de asma, administrar broncodilatadores.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Paracetamol, combinaciones excluyendo psicolépticos, código ATC: N02BE51

Mecanismo de acción

Las acciones farmacológicas del ibuprofeno y el paracetamol difieren en su localización y mecanismo de acción. Estos mecanismos de acción complementarios son sinérgicos, lo que se traduce en una mayor antinoincepción y antipiresis que la de los principios activos individuales.

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

El ibuprofeno es un derivado del ácido propiónico que posee actividad analgésica, antiinflamatoria y antipirética. Los efectos terapéuticos de los fármacos como los AINE se deben a su efecto inhibitor sobre la enzima ciclooxigenasa, que provoca la reducción de la síntesis de prostaglandinas.

Efectos farmacodinámicos

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

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 de forma simultánea. Algunos estudios farmacodinámicos revelan que, al administrar dosis únicas de ibuprofeno de 400 mg en las 8 horas previas o en los 30 minutos posteriores a la administración de ácido acetilsalicílico (81 mg), se produjo un efecto menor del ácido acetilsalicílico en la formación de tromboxano o durante 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 pueda provocar efectos importantes desde el punto de vista clínico (ver sección 4.5).

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia clínica del fármaco combinado con ibuprofeno 200 mg/paracetamol 500 mg se ha investigado en estudios sobre el dolor agudo y crónico.

En un ensayo clínico aleatorizado, con enmascaramiento doble y controlado con placebo, se trató a 735 pacientes con dolor dental postoperatorio con ½, 1 o 2 comprimidos del fármaco combinado, con paracetamol o ibuprofeno en monoterapia o con placebo.

- La eficacia de una dosis única se evaluó con la escala SPRID 0-8 (diferencia de la suma de la paliación de dolor y la intensidad del dolor de 0 a 8 horas, por sus siglas en inglés). Los resultados indican que una dosis única de un comprimido de la combinación fue más eficaz que el placebo, 500 mg y 1000 mg de paracetamol ($p < 0,0001$) y 200 mg de ibuprofeno ($p = 0,0001$). De igual modo, una dosis única de dos 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 fármaco combinado fue más eficaz que $\frac{1}{2}$ comprimido ($p = 0,0189$), aunque no se diferenció de forma significativa de dos comprimidos del fármaco combinado.

- La eficacia de dosis múltiples del fármaco combinado (tomadas con una diferencia de al menos 8 horas entre las dosis) se evaluó como «el número de 24 horas completas con ≤ 1 fármaco de rescate» (0, 1, 2, 3 períodos), 72 horas después de la intervención quirúrgica y un bienestar del paciente de al menos «bueno». Los resultados indican que las dosis múltiples del fármaco combinado ($\frac{1}{2}$, 1 y 2 comprimidos) fueron más eficaces que el placebo (todos, $p < 0,0001$).

En un ensayo clínico aleatorizado, con enmascaramiento doble y control activo, se trató a 892 pacientes con dolor crónico de rodilla con 1 o 2 comprimidos del fármaco combinado, 1000 mg de paracetamol o 400 mg de ibuprofeno en monoterapia, durante 13 semanas (tres veces al día).

- La eficacia a corto plazo se evaluó con la subescala WOMAC para el dolor (EAV de 0-100 mm) el Día 10. Los resultados indican que dos comprimidos (no un comprimido) de la combinación fueron más eficaces que 1000 mg de paracetamol ($-5,3$ [$-8,5, -2,1$]; $p = 0,0012$), aunque dos comprimidos no difirieron de forma significativa de 400 mg de ibuprofeno.
- La eficacia a largo plazo se evaluó en la Semana 13 como la satisfacción con la medicación del estudio por parte del paciente (escala de Likert de 5 puntos; 1 = excelente, 5 = inaceptable). Los resultados indicaron 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.), aunque no en comparación con 400 mg de ibuprofeno.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tanto el paracetamol como el ibuprofeno se absorben fácilmente en el tubo digestivo, y la concentración plasmática máxima se produce aproximadamente a los 10-60 minutos después de la administración por vía oral.

La tasa y la absorción tanto de paracetamol como de ibuprofeno a partir del fármaco combinado se retrasan ligeramente tras la administración después de los alimentos.

Distribución

Al igual que con cualquier fármaco que contenga paracetamol, se distribuye a la mayoría de los tejidos del organismo.

El ibuprofeno se une en gran medida a las proteínas plasmáticas (90-99 %).

Biotransformación

El paracetamol se metaboliza ampliamente en el hígado y se excreta en la orina, principalmente como glucurónido inactivo y conjugados de sulfato. Menos del 5 % se excreta inalterado. Los metabolitos del paracetamol incluyen un producto intermedio hidroxilado menor que posee actividad hepatotóxica. Este producto intermedio activo se detoxifica mediante la conjugación con el glutatión; no obstante, se puede acumular tras la sobredosis de paracetamol y, si no se trata, puede provocar daño hepático grave e incluso irreversible.

El paracetamol se metaboliza de forma diferente en los lactantes prematuros, los recién nacidos y los niños pequeños, comparados con los adultos, ya que en los primeros predomina el conjugado de sulfato.

El ibuprofeno se metaboliza de forma amplia para dar lugar a compuestos inactivos en el hígado, principalmente mediante glucuronidación.

Las rutas metabólicas del paracetamol y el ibuprofeno son distintas, y no deberían producirse interacciones farmacológicas en las que el metabolismo de uno afecte al del otro. En un estudio formal, en el que se

utilizaron enzimas hepáticas humanas para investigar esa posibilidad, no se halló ninguna interacción farmacológica posible en las rutas metabólicas.

En otro estudio, el efecto del ibuprofeno en el metabolismo oxidativo del paracetamol se evaluó en voluntarios sanos en condiciones de ayuno. Los resultados del estudio indicaron que el ibuprofeno no alteró la cantidad de paracetamol sometida al metabolismo oxidativo, ya que la cantidad de paracetamol y sus metabolitos (glutatión, mercapturato, cisteína, glucurónido y sulfato-paracetamol) fue semejante cuando se administró solo, como paracetamol, o de forma simultánea con ibuprofeno (como combinación fija con la denominación de fantasía). En este estudio se disuelve cualquier duda sobre el riesgo hepático añadido del metabolito hepatotóxico del paracetamol denominado NAPQI cuando se administra junto con ibuprofeno.

Eliminación

La semivida de eliminación del paracetamol es de 1-3 horas aproximadamente.

Tanto los metabolitos inactivos como una pequeña cantidad de ibuprofeno inalterado se excretan de forma rápida y por completo a través de los riñones, donde el 95 % de la dosis administrada se elimina a través de la orina en las cuatro horas posteriores a la toma. La semivida de eliminación del ibuprofeno es de aproximadamente 2 horas.

Relaciones farmacocinéticas

En un estudio específico para investigar los posibles efectos del paracetamol en la eliminación plasmática del ibuprofeno y al contrario no se identificaron interacciones farmacológicas.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Ibuprofeno

La toxicidad subcrónica y crónica del ibuprofeno en los ensayos preclínicos llevados a cabo en animales se observó principalmente en forma de lesiones y úlceras en el tracto gastrointestinal. Los estudios *in vitro* e *in vivo* no aportaron datos clínicamente significativos en cuanto a un potencial mutágeno 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 afectó a la implantación en distintas especies de animales (conejo, rata y ratón). Los estudios experimentales llevados a cabo han mostrado que el ibuprofeno atraviesa la placenta. En cuanto a las dosis tóxicas maternas, se observó un aumento de la incidencia de malformaciones (defectos del tabique ventricular).

Paracetamol

Las dosis hepatotóxicas de paracetamol mostraron un potencial genotóxico y carcinógeno (tumores hepáticos y vesicales) en ratones y ratas. No obstante, se considera que esta actividad genotóxica y carcinógena está relacionada con los cambios producidos en el metabolismo del paracetamol cuando se administra en dosis/concentraciones elevadas y no representa un riesgo para el uso clínico.

No se dispone de estudios convencionales que utilicen las normas aceptadas actualmente para la evaluación de la toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:

Povidona (E1201)

Celulosa microcristalina

Carboximetilalmidón sódico

Estearato de magnesio

Recubrimiento del comprimido:

Alcohol polivinílico

Macrogol

Talco (E553b)
Dióxido de titanio (E171)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

Blister: 3 años.
Frascos: 2 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blíster opaco de color blanco de PVC/PVDC-Al.
Tamaños de envases: 3, 6, 8, 9, 10, 12, 16, 18 y 30 comprimidos recubiertos con película.

Envase clínico de blísteres unidos perforados, opacos, de color blanco, de PVC/PVDC-Al:
Tamaños de envases: 90 × 1, 120 × 1, 180 × 1, 200 × 1 o 240 × 1 comprimidos recubiertos con película.

Frascos de HDPE opacos de color blanco con cierre de LDPP y cápsula desecante de gel de sílice integrada.

Tamaños de envases: 30 comprimidos recubiertos con película.

Los frascos de 120 comprimidos recubiertos con película están disponibles para uso hospitalario.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratoires S.M.B. S.A.
Rue de la Pastorale 26-28
1080 Brussels
Bélgica

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Septiembre 2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Enero 2025

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