FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Dolostop Plus 500 mg/150 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 500 mg de paracetamol y 150 mg de ibuprofeno.

Excipiente con efecto conocido:
Lactosa monohidrato 3,81 mg

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido).

Comprimidos con forma de cápsula de color blanco, de 19 mm de longitud, con una ranura en una cara y liso por la otra.
La ranura sirve únicamente para fraccionar y facilitar la deglución pero no para dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento sintomático ocasional del dolor leve a moderado.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Para administración oral y uso durante un breve periodo (durante no más de 3 días).
Es posible reducir al mínimo las reacciones adversas utilizando la dosis eficaz más baja durante un periodo de tratamiento más corto posible que permita controlar los síntomas (ver sección 4.4).
El paciente debe consultar al médico si los síntomas persisten o empeoran o si el medicamento fuera necesario durante más de 3 días. Este medicamento es para uso durante un breve periodo y no se recomienda su uso durante más de 3 días.

Adultos

La dosis habitual es de un comprimido (500 mg de paracetamol y 150 mg de ibuprofeno) o dos comprimidos (1000 mg de paracetamol y 300 mg de ibuprofeno) cada seis horas, según sea necesario, hasta un máximo de seis comprimidos en 24 horas. La dosis diaria máxima recomendada es de 3000 mg de paracetamol y 900 mg de ibuprofeno.

Pacientes de edad avanzada

No se precisan modificaciones especiales de la dosis (ver sección 4.4). Los pacientes de edad avanzada están expuestos a un mayor riesgo de consecuencias graves de las reacciones adversas. Si se considera necesario administrar un AINE, se debe utilizar la dosis eficaz más baja durante el tiempo más corto posible. Durante el tratamiento con AINE, se debe realizar un seguimiento periódico del paciente para detectar la presencia de sangrado digestivo.

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

Pacientes con insuficiencia renal/hepática

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

Población pediátrica

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

Forma de administración
Se recomienda tomar este medicamento con un vaso lleno de agua.

4.3. Contraindicaciones

El uso de este medicamento está contraindicado:
- en pacientes con insuficiencia cardiaca grave (clase IV de la NYHA).
- en pacientes con reacción de hipersensibilidad conocida a paracetamol, ibuprofeno, otros AINEs o a cualquiera de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- en pacientes con alcoholismo activo en forma de ingestión excesiva crónica de alcohol, ya que puede predisponerles a hepatotoxicidad (debido al componente del paracetamol).
- en pacientes que han experimentado asma, urticaria o reacciones de tipo alérgico después de tomar ácido acetilsalicílico u otros AINEs.
- en pacientes con antecedentes de sangrado o perforación gastrointestinal asociados a un tratamiento anterior con AINEs.
- en pacientes con úlcera o hemorragia péptica activa o recurrente previa (dos o más episodios diferenciados de ulceración o sangrado comprobados).
- en pacientes con insuficiencia hepática grave o insuficiencia renal grave (ver sección 4.4).
- en pacientes con hemorragia cerebrovascular u otra hemorragia activa.
- en pacientes con trastornos de la formación de la sangre.
- durante el tercer trimestre de embarazo (ver sección 4.6.).
- en pacientes menores de 18 años.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Es posible reducir al mínimo las reacciones adversas utilizando la dosis eficaz más baja durante un periodo de tratamiento más corto posible que permita controlar los síntomas. Este medicamento es para uso durante un breve periodo y no se recomienda su uso durante más de 3 días.

Episodios trombóticos cardiovasculares

Los datos obtenidos en estudios clínicos indican que el uso de ibuprofeno, en particular a dosis altas (2400 mg al día) puede asociarse a un pequeño aumento del riesgo de episodios trombóticos arteriales (por ejemplo, infarto de miocardio o ictus). En general, los estudios epidemiológicos no sugieren que el ibuprofeno en dosis bajas (p. ej., $\leq$ 1200 mg/día) se asocie a un mayor riesgo de episodios trombóticos arteriales.

Los pacientes con hipertensión no controlada, insuficiencia cardiaca congestiva (clase II-III de la NYHA), cardiopatía isquémica diagnosticada, arteriopatía periférica o enfermedad cerebrovascular solo deben recibir tratamiento con ibuprofeno después de una valoración minuciosa y deberán evitarse las dosis altas (2400 mg/día).

También deberá realizarse una valoración minuciosa antes de iniciar tratamiento prolongado en pacientes con factores de riesgo de episodios cardiovasculares (p. ej., hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, tabaquismo), en especial si se precisan dosis altas de ibuprofeno (2400 mg/día).

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

Para evitar el riesgo de sobredosis,

- comprobar que otros medicamentos no contengan paracetamol,
- respetar las dosis máximas recomendadas (ver sección 4.2).

Insuficiencia hepática

El uso de paracetamol en dosis superiores a las recomendadas puede provocar hepatotoxicidad e incluso insuficiencia hepática y la muerte. Asimismo, en los pacientes con alteración de la función hepática o antecedentes de enfermedad hepática, o que reciben tratamiento con ibuprofeno o paracetamol durante periodos prolongados deberá controlarse la función hepática a intervalos periódicos, puesto que se ha descrito que el ibuprofeno tiene un efecto leve y transitorio en las enzimas hepáticas. Se recomienda la reducción de la dosis en pacientes con signos de empeoramiento de la función hepática. El tratamiento debe interrumpirse en aquellos pacientes que desarrollan insuficiencia hepática grave (ver sección 4.3).
Se han descrito reacciones hepáticas graves, incluidos ictericia y casos de hepatitis mortal, si bien de manera aislada, con ibuprofeno y con otros AINEs. Si las pruebas hepáticas anómalas persisten o empeoran, o si se desarrollan signos y síntomas clínicos que se correspondan con enfermedad hepática, o en caso de manifestaciones sistémicas (p. ej., eosinofilia, erupción, etc.) deberá suspenderse el uso de ibuprofeno. Con ambos fármacos se han notificado casos de hepatotoxicidad e incluso insuficiencia hepática, en especial con paracetamol.
Los pacientes que consumen de forma habitual alcohol en cantidades superiores a las recomendadas no deben tomar este medicamento.

Insuficiencia renal

No se precisa ajuste de la dosis de paracetamol en pacientes con enfermedad renal crónica. Existe un riesgo mínimo de toxicidad inducida por paracetamol en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave. No obstante, debido al componente de ibuprofeno de este medicamento, deberá extremarse la precaución cuando se inicie 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. No se conoce la trascendencia de este hallazgo. Se ha descrito que el uso de AINEs puede causar nefrotoxicidad en varias formas, incluidas nefritis intersticial, síndrome nefrítico e insuficiencia renal. La insuficiencia renal derivada del uso de ibuprofeno suele ser reversible. En pacientes con insuficiencia renal, cardiaca o hepática, aquellos que toman diuréticos e inhibidores de la ECA y en pacientes de edad avanzada se precisa extremar la precaución, ya que el uso de fármacos antiinflamatorios no esteroideos puede deteriorar la función renal. La dosis debería mantenerse lo más baja posible y debería realizarse un control de la función renal en estos pacientes. El tratamiento debe interrumpirse en aquellos pacientes que desarrollan insuficiencia renal grave (ver sección 4.3).

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

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. Incluye el uso en medicamentos de combinación fija que contengan más de una clase de fármaco. El uso combinado de estos medicamentos debería acompañarse de un mayor control de la creatinina sérica, en especial en el momento de inicio de la administración de la combinación. La combinación de fármacos de estas tres clases deberá utilizarse con precaución, en especial en pacientes de edad avanzada o en los que ya presenten insuficiencia renal.

Pacientes de edad avanzada

No es necesario un ajuste de la dosis indicada en la ficha técnica en los pacientes de edad avanzada que precisen tratamiento con paracetamol. Aquellos que precisen tratamiento durante más de 10 días deberán consultar al médico para el control de la afección; no obstante, no se precisa reducción de la dosis recomendada. No obstante, deberá extremarse la precaución en relación con el uso de ibuprofeno, ya que no deberían tomarlo adultos mayores de 65 años sin que se tengan en cuenta las enfermedades y los

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

medicamentos concomitantes debido al mayor riesgo de efectos adversos, en especial insuficiencia cardiaca, ulceración digestiva e insuficiencia renal.

Efectos hematológicos

Se han descrito casos aislados de discrasias sanguíneas. Los pacientes con tratamiento prolongado con ibuprofeno deberán someterse a control hematológico periódico.

Defectos de la coagulación

Al igual que otros AINEs, el ibuprofeno puede inhibir la agregación plaquetaria. Se ha demostrado que el ibuprofeno prolonga el tiempo de sangrado (dentro del intervalo normal) en sujetos normales. Puesto que este efecto de prolongación del sangrado puede verse exagerado en pacientes con defectos hemostáticos subyacentes, los medicamentos con ibuprofeno deberán utilizarse con precaución en personas con defectos de la coagulación intrínsecos y aquellos en tratamiento con anticoagulantes.

Eventos gastrointestinales

Hemorragia, ulceración y perforación digestivas: con todos los AINEs se han descrito casos de hemorragia, ulceración o perforación digestivas, que pueden ser mortales, en cualquier momento del tratamiento, con o sin síntomas de aviso o antecedentes de episodios digestivos graves.

El riesgo de sangrado, úlcera o perforación digestiva aumenta con el incremento de la dosis de los AINEs en los pacientes con antecedentes de úlcera, en particular si se trata de úlceras complicadas con hemorragia o perforación (ver sección 4.3), y en las personas de edad avanzada. Estos pacientes deben iniciar el tratamiento con la dosis más baja disponible.

Para estos pacientes se debe pensar en la posibilidad de administrar un tratamiento combinado con protectores gástricos (p. ej., misoprostol o inhibidores de la bomba de protones) y también para los pacientes que necesitan tomar de forma concomitante dosis bajas de ácido acetilsalicílico u otros fármacos que probablemente aumenten el riesgo digestivo (ver más adelante y sección 4.5). En pacientes con antecedentes de toxicidad GI, sobre todo si son de edad avanzada, se deberá notificar cualquier síntoma abdominal inusual (en especial, el sangrado digestivo), principalmente en las primeras fases del tratamiento.

Debe aconsejarse precaución en los pacientes que reciban medicamentos concomitantes que puedan aumentar el riesgo de ulceración o hemorragia, como corticosteroides orales, anticoagulantes como la warfarina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o antiagregantes plaquetarios como el ácido acetilsalicílico (ver sección 4.5).

Debido a que contiene ibuprofeno debe administrarse con cuidado en pacientes con antecedentes de enfermedad digestiva (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn), así como en pacientes con porfiria y varicela.

Este medicamento deberá suspenderse en caso de signos de sangrado o úlceras digestivos.

Deberá evitarse el uso de este medicamentocon AINEs de forma concomitante, incluidos inhibidores selectivos de ciclooxigenasa-2.

Pacientes de edad avanzada: los pacientes de edad avanzada presentan una mayor frecuencia de reacciones adversas a los AINEs, especialmente sangrado y perforación digestivos, que pueden llegar a ser mortales (ver sección 4.2).

Hipertensión:
Los AINEs pueden desencadenar hipertensión o empeorar la hipertensión existente y los pacientes que tomen medicamentos antihipertensores con los AINEs pueden presentar una alteración en la respuesta

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

antihipertensora. Se recomienda precaución a la hora de prescribir AINEs a pacientes con hipertensión. La presión arterial deberá controlarse estrechamente durante el inicio del tratamiento con AINE y a intervalos periódicos a partir de entonces.

Insuficiencia cardiaca
Se han observado retención de líquidos y edema en algunos pacientes tratados con AINEs, por lo que se recomienda extremar la precaución en pacientes con retención de líquidos o insuficiencia cardiaca.

Reacciones cutáneas graves

En casos muy aislados los AINEs pueden provocar acontecimientos adversos cutáneos graves como dermatitis exfoliante, necrólisis epidérmica tóxica (NET) y síndrome de Stevens Johnson (SJS), que pueden ser mortales y ocurren sin advertencia. Existen indicios de que el riesgo de sufrir estas reacciones es mayor al comienzo del tratamiento; en la mayoría de casos, la reacción aparece durante el primer mes de tratamiento. Deberá informarse a los pacientes acerca de los signos y los síntomas de reacciones cutáneas graves y deberán consultar al médico ante la primera aparición de una erupción cutánea o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

Asma preexistente

No deben administrarse medicamentos con ibuprofeno a pacientes con asma sensible al ácido acetilsalicílico y deberán utilizarse con precaución en pacientes con asma preexistente.

Efectos oftalmológicos

Se han observado efectos oftalmológicos adversos con los AINEs; por tanto, los pacientes que desarrollen alteraciones visuales durante el tratamiento con medicametnos que contengan ibuprofeno deberán someterse a exploración oftalmológica.

Meningitis aséptica

Se ha descrito, solo en casos aislados, meningitis aséptica en medicamentos con ibuprofeno, generalmente, aunque no siempre, en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) u otros trastornos del tejido conjuntivo.

Posibles interferencias con pruebas analíticas

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

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

Enmascaramiento de signos de infección

Los AINEs pueden enmascarar síntomas de infección y fiebre.

Durante el uso prolongado de analgésicos se puede presentar cefalea, que no debe tratarse aumentando las dosis del medicamento.

Precauciones especiales

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

Para evitar la exacerbación de la enfermedad o la insuficiencia suprarrenal, los pacientes que han recibido durante mucho tiempo tratamiento con corticosteroides deberán realizar una reducción progresiva del tratamiento en lugar de suspenderlo de forma brusca cuando se añadan medicamentos con ibuprofeno al programa de tratamiento.

Existen algunos datos que señalan que los fármacos que inhiben la ciclooxigenasa o la síntesis de prostaglandinas pueden disminuir la fertilidad femenina por sus efectos en la ovulación. Este efecto es reversible si se deja de administrar el medicamento.

Un comprimido recubierto con película contiene 3,81 mg de lactosa, lo que da lugar a 22,86 mg de lactosa con la dosis diaria recomendada máxima. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Este medicamento no deberá tomarse 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.

Efectos sobre las pruebas analíticas
El paracetamol puede interferir en pruebas analíticas de determinación de ácido úrico sérico mediante ácido fosfotúngstico y pruebas de glucemia con glucosa-oxidasa-peroxidasa.

Se han detectado las siguientes interacciones de paracetamol con otros medicamentos:

- Fármacos anticoagulantes (warfarina); puede precisarse una reducción de la dosis si se toman paracetamol y anticoagulantes durante un periodo prolongado.
- La absorción de paracetamol se incrementa con sustancias que aumentan el vaciado gástrico, como metoclopramida.
- La absorción de paracetamol disminuye con sustancias que reducen el vaciado gástrico, como propantelina, antidepresivos con propiedades anticolinérgicas y analgésicos narcóticos.
- El paracetamol puede incrementar las concentraciones plasmáticas de cloranfenicol.
- El riesgo de toxicidad inducida por el paracetamol puede ser mayor en pacientes que reciben otros fármacos potencialmente hepatotóxicos o fármacos que inducen las enzimas microsomales hepáticas como el alcohol y los anticonvulsivos.
- La excreción de paracetamol puede verse afectada y las concentraciones plasmáticas alteradas cuando se administra con probenecid.
- La colestiramina reduce la absorción de paracetamol si se administra en la hora posterior a la administración de paracetamol.
- Se ha descrito hepatotoxicidad intensa con dosis terapéuticas o sobredosis moderadas de paracetamol en pacientes tratados con isoniazida sola o con otros fármacos para la tuberculosis
- Se ha producido hepatotoxicidad intensa después del uso de paracetamol en un paciente tratado con zidovudina y cotrimoxazol.

Se han detectado las siguientes interacciones del ibuprofeno con otros medicamentos:

- Antiagregantes plaquetarios e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS): aumento del riesgo de sangrado digestivo (ver sección 4.4).
- Anticoagulantes, incluida warfarina: el ibuprofeno interfiere con la estabilidad del INR y puede aumentar el riesgo de hemorragias intensas y, en ocasiones, hemorragia mortal, en especial en el tubo digestivo. El ibuprofeno solo debería utilizarse en pacientes en tratamiento con warfarina si es absolutamente necesario y deberá realizarse un seguimiento estricto.
- El ibuprofeno puede reducir la eliminación renal y aumentar la concentración plasmática de litio.
- El ibuprofeno puede reducir el efecto antihipertensor de los inhibidores de la ECA, los betabloqueantes y los diuréticos y puede provocar natriuresis e hiperpotasemia en pacientes con estos tratamientos.

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

- El ibuprofeno reduce la eliminación de metotrexato.
- El ibuprofeno puede incrementar los niveles plasmáticos de glucósidos cardiacos.
- El ibuprofeno puede incrementar el riesgo de hemorragia digestiva, en especial si se toma con corticosteroides.
- El ibuprofeno puede prolongar el tiempo de sangrado en pacientes tratados con zidovudina.
- El ibuprofeno también puede interaccionar con probenecid, antidiabéticos y fenitoína.
- El ibuprofeno también puede interaccionar con tacrolimus, ciclosporina, sulfonilureas, antibióticos quinolónicos e inhibidores de CYP2C9 (voriconazol, fluconazol).

Ácido acetilsalicílico
En general, no se recomienda la administración concomitante de ibuprofeno y ácido acetilsalicílico debido a un posible aumento de los efectos adversos.
Los datos experimentales sugieren que el ibuprofeno puede inhibir de forma competitiva el efecto de dosis bajas de ácido acetilsalicílico sobre la agregación plaquetaria cuando se administran de forma concomitante. Aunque hay ciertas dudas respecto a la extrapolación de estos datos a la situación clínica, no puede excluirse la posibilidad de que el uso habitual a largo plazo de ibuprofeno pueda reducir el efecto cardioprotector de dosis bajas de ácido acetilsalicílico. No se considera probable la aparición de efectos clínicamente relevantes al usar ibuprofeno de manera ocasional (ver sección 5.1).

Este medicamento puede interferir con algunos medicamentos. Por ejemplo:
- warfarina, un medicamento utilizado para prevenir los coágulos de sangre
- medicamentos para tratar la epilepsia o convulsiones
- cloranfenicol, un antibiótico utilizado para tratar las infecciones de oído y oculares
- probenecid, un medicamento utilizado para el tratamiento de la gota
- zidovudina, un medicamento utilizado para tratar el VIH (el virus causante del sida)
- medicamentos utilizados para tratar la tuberculosis, como isoniazida
- ácido acetilsalicílico, salicilatos u otros AINEs
- medicamentos para tratar la presión arterial elevada u otras afecciones cardiacas
- diuréticos
- litio, un medicamento utilizado para el tratamiento de algunos tipos de depresión
- metotrexato, un medicamento utilizado para el tratamiento de la artritis y algunos tipos de cáncer
- corticosteroides, como prednisona, cortisona.

Los medicamentos anteriores pueden verse afectados por este producto o pueden afectar al funcionamiento de este medicamento.

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 de forma negativa a la gestación y al desarrollo del embrión y el feto. Existen datos de estudios epidemiológicos que sugieren un aumento del riesgo de aborto y de malformación cardiaca y gastrosquisis después de utilizar inhibidores de la síntesis de prostaglandinas al principio del embarazo. Se observó un aumento del riesgo absoluto de malformaciones cardiovasculares desde menos del 1 % hasta aproximadamente el 1,5 %. Se piensa que el riesgo aumenta en función de la dosis empleada y la duración del tratamiento. En animales, se ha demostrado que la administración de un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas aumenta la pérdida pre y post-implantación, así como la mortalidad embriofetal. Asimismo, se ha notificado un aumento de la incidencia de distintas malformaciones, incluida la cardiovascular, en animales tratados con un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas durante el periodo de organogenia. No se deberá administrar ibuprofeno durante el primer y segundo trimestres del embarazo, a menos que sea absolutamente necesario. Si el ibuprofeno lo

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

utilizan mujeres que están intentando concebir o durante el primer o segundo trimestres del embarazo, la dosis y la duración del tratamiento deberán ser lo más bajas posible.

Durante el tercer trimestre del embarazo, todos los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas pueden exponer al feto a:
- toxicidad cardiopulmonar (con cierre prematuro del ductus arteriosus e hipertensión pulmonar);
- disfunción renal, que puede evolucionar a insuficiencia renal con oligohidramnios; y a la madre y al recién nacido al final del embarazo a:
- posible prolongación del tiempo de sangrado y a un efecto antiagregante, que puede producirse incluso a dosis muy bajas
- inhibición de contracciones uterinas, que daría lugar a un retraso o prolongación del parto

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

Paracetamol
Una gran cantidad de datos de mujeres embarazadas tratadas con paracetamol no indican toxicidad malformativa ni toxicidad para el feto/neonato. Paracetamol puede utilizarse 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
Paracetamol se excreta en la leche materna pero no en una cantidad clínicamente significativa y los datos publicados disponibles no contraindican la lactancia.
Ibuprofeno y sus metabolitos pueden pasar en pequeñas cantidades a la leche materna. No se conocen efectos nocivos para los lactantes.
Teniendo en cuenta los datos objetivos anteriores no es necesario interrumpir la lactancia para el tratamiento breve con la dosis recomendada de este medicamento.

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

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Pueden producirse efectos adversos como mareos, somnolencia, fatiga y alteraciones visuales después de tomar AINEs. En tal caso, los pacientes no deben conducir ni utilizar maquinaria.

4.8. Reacciones adversas

En los ensayos clínicos con este medicamento (denominados Maxigesic) no se han indicado otros efectos adversos distintos de los del paracetamol solo o del ibuprofeno solo.

Las reacciones adversas han sido ordenadas según sus frecuencias utilizando la siguiente clasificación:
1. Muy frecuentes (≥ 1/10);
2. Frecuentes (≥ 1/100, < 1/10):
3. Poco frecuentes (≥ 1/1000, < 1/100)
4. Raras (≥ 1/10 000, < 1/1000)
5. Muy raras (< 1/10 000)
6. No conocida (no se puede calcular a partir de los datos disponibles)

Infecciones e infestaciones	**Muy raras:** se ha descrito la agudización de inflamaciones relacionadas con una infección (p. ej., desarrollo de fascitis necrosante) coincidiendo con el uso de los AINE.
Trastornos de la	**Poco frecuentes**: disminución en la hemoglobina y el hematocrito. Si bien

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

sangre y del sistema linfático	no se ha establecido una relación causal, se han notificado episodios de sangrado (p. ej., epistaxis, menorragia) durante el tratamiento con el fármaco. **Muy raras**: se han notificado trastornos hematopoyéticos (agranulocitosis, anemia, anemia aplásica, anemia hemolítica, leucopenia, neutropenia, pancitopenia y trombocitopenia con o sin púrpura) tras el uso de ibuprofeno, pero no necesariamente estuvieron relacionados con el fármaco.
Trastornos del sistema inmunológico	**Muy raras**: se han descrito reacciones de hipersensibilidad como erupción cutánea y sensibilidad cruzada con simpaticomiméticos. **Poco frecuentes**: se han notificado otras reacciones alérgicas pero no se ha establecido una relación causal: enfermedad sérica, 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 se ingirió más de un fármaco. El caso de acidosis metabólica se produjo tras la ingestión de 75 g de paracetamol, 1,95 g de ácido acetilsalicílico y una pequeña cantidad de un detergente doméstico líquido. El paciente también tenía antecedentes de convulsiones, que los autores indicaron que podían haber contribuido a un aumento en el nivel de lactato indicativo de acidosis metabólica. Entre los efectos adversos metabólicos se incluye la hipopotasemia. Se han descrito efectos adversos metabólicos, incluida acidosis metabólica, después de una sobredosis masiva con paracetamol. **Poco frecuentes**: ginecomastia, reacción hipoglucémica
Trastornos del sistema nervioso	**Frecuentes**: mareos, cefalea, nerviosismo **Poco frecuentes**: depresión, insomnio, confusión, inestabilidad emocional, somnolencia, meningitis aséptica con fiebre y coma **Raras**: parestesia, alucinaciones, anomalías del sueño **Muy raras**: estimulación paradójica, neuritis óptica, alteración psicomotriz, efectos extrapiramidales, temblor y convulsiones.
Trastornos oculares	**Poco frecuentes:** se ha producido ambliopía (visión borrosa y/o disminuida, escotoma y/o alteraciones en la visión del color) pero suele revertir después del cese del tratamiento. Cualquier paciente con molestias oculares deberá someterse a una exploración oftalmológica en la que se incluyan campos de visión central.
Trastornos del oído y del laberinto	**Muy raras**: vértigo **Frecuentes**: acúfenos (en el caso de medicamentos con ibuprofeno)
Trastornos cardiacos	**Frecuentes**: edema, retención de líquidos; la retención de líquidos suele responder rápidamente a la suspensión del medicamento. **Muy raras**: se han descrito palpitaciones, taquicardia, arritmia y otras arritmias cardiacas. Se ha descrito la aparición de hipertensión e insuficiencia cardiaca en asociación con el tratamiento con AINE.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	**Poco frecuentes**: mayor espesor de las secreciones de las vías respiratorias **Muy raras**: reactividad respiratoria, que incluye asma, exacerbación del asma, broncoespasmo y disnea.
Trastornos gastrointestinales	**Frecuentes**: dolor abdominal, diarrea, dispepsia, náuseas, molestias estomacales y vómitos, flatulencia, estreñimiento, ligera pérdida de sangre de origen digestivo, que puede provocar anemia en casos excepcionales **Poco frecuentes**: úlcera péptica/digestiva, perforación o hemorragia

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

	digestiva, con síntomas de melena, hematemesis en ocasiones mortal, en especial en pacientes de edad avanzada. Se han descrito estomatitis ulcerosa y exacerbación de colitis y enfermedad de Crohn tras la administración. Con menor frecuencia se han observado gastritis y pancreatitis. **Muy raras:** esofagitis, formación de estenosis intestinales de tipo diafragma
Trastornos hepatobiliares	**Muy raras**: daño hepático, en especial durante el tratamiento prolongado, insuficiencia hepática. Función hepática anómala, hepatitis e ictericia. En caso de sobredosis, el paracetamol puede provocar insuficiencia hepática aguda, insuficiencia hepática, necrosis hepática y daño hepático.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	**Frecuentes**: erupción cutánea (incluida de tipo maculopapulosa), prurito **Muy raras**: alopecia. Hiperhidrosis, púrpura y fotosensibilidad. Dermatosis exfoliante. Reacciones bullosas, incluidos eritema multiforme, síndrome de Stevens Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. Se han descrito casos muy raros de reacciones cutáneas graves. En casos excepcionales, pueden presentarse infecciones cutáneas graves y complicaciones de partes blandas durante una infección por varicela. **No conocida**: Reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome DRESS)
Trastornos renales y urinarios	**Poco frecuentes**: retención urinaria **Raras:** daño en el tejido renal (necrosis papilar), en especial con el tratamiento prolongado **Muy raras**: nefrotoxicidad en diferentes formas, incluidos nefritis intersticial, síndrome nefrótico e insuficiencia renal aguda y crónica. Los efectos renales adversos se observan con mayor frecuencia después de sobredosis, después de abuso crónico (a menudo con varios analgésicos) o en asociación con hepatotoxicidad relacionada con paracetamol. La necrosis tubular aguda se produce normalmente asociada a insuficiencia hepática, pero se ha observado como hallazgo aislado en casos raros. Un posible aumento en el riesgo de carcinoma de células renales también se ha asociado al uso crónico de paracetamol. En un estudio de casos y controles de pacientes con nefropatía renal terminal se sugirió que el consumo prolongado de paracetamol puede incrementar significativamente el riesgo de enfermedad renal terminal en especial en pacientes que toman más de 1000 mg al día.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	**Muy raras:** fatiga y malestar.
Exploraciones complementarias	**Frecuentes**: aumento de alanina aminotransferasa, aumento de gamma glutamiltransferasa y pruebas de la función hepática anómalas con paracetamol. Aumento de creatinina y de urea en sangre. **Poco frecuentes**: aumento de aspartato aminotransferasa, aumento de fosfatasa alcalina en sangre, aumento de creatina fosfocinasa en sangre, disminución de hemoglobina y aumento del recuento plaquetario. **Raras:** aumento de las concentraciones sanguíneas de ácido úrico

Los datos obtenidos en estudios clínicos indican que el uso de ibuprofeno, en particular a dosis altas (2400 mg al día) se asocia a un pequeño aumento del riesgo de episodios trombóticos arteriales (por ejemplo, infarto de miocardio o ictus) (ver sección 4.4).

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar las 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

Paracetamol:
Pueden producirse daño hepático e incluso insuficiencia tras la sobredosis de paracetamol. Los síntomas de sobredosis de paracetamol en las primeras 24 horas son palidez, náuseas, vómitos, anorexia y dolor abdominal. El daño hepático puede aparecer entre 12 y 48 horas después de la ingestión. Pueden producirse anomalías del metabolismo de la glucosa y acidosis metabólica. En casos de intoxicación intensa, la insuficiencia hepática puede provocar encefalopatía, coma y la muerte. Puede desarrollarse insuficiencia renal aguda con necrosis tubular aguda en ausencia de daño hepático intenso. Se han descrito arritmias cardiacas. El daño hepático es posible en adultos que han tomado 10 g o más de paracetamol, debido a las cantidades excesivas de un metabolito tóxico.

Ibuprofeno
Los síntomas incluyen náuseas, dolor abdominal y vómitos, mareos, convulsión y, en casos aislados, pérdida de conocimiento. Pueden ser características clínicas de la sobredosis de ibuprofeno depresión del sistema nervioso central y del sistema respiratorio.

En caso de intoxicación grave, se puede producir acidosis metabólica.

Tratamiento

Paracetamol**:**
El tratamiento inmediato es esencial en caso de sobredosis de paracetamol aun cuando no haya síntomas claros, debido al riesgo de daño hepático, que se presenta con unas horas o incluso días de retraso. Se recomienda tratamiento médico sin demora en cualquier paciente que haya ingerido 7,5 g o más de paracetamol en las 4 horas anteriores. Deberá considerarse la realización de un lavado gástrico. Deberá instaurarse lo antes posible un tratamiento específico para invertir el daño hepático con un antídoto como acetilcisteína (intravenosa) o metionina (oral).

La acetilcisteína alcanza su eficacia máxima cuando se administra durante las primeras 8 horas después de la ingestión de la sobredosis y el efecto disminuye progresivamente entre las 8 y las 16 horas. Se creía que iniciar el tratamiento más de 15 horas después de la sobredosis no era beneficioso y podría agravar el riesgo de encefalopatía hepática. No obstante, ahora se ha demostrado que la administración tardía es segura y en estudios de pacientes tratados hasta 36 horas después de la ingestión se sugiere que pueden obtenerse resultados beneficiosos después de las 15 horas. Además, se ha demostrado que la administración de acetilcisteína intravenosa a pacientes que ya han desarrollado insuficiencia hepática fulminante reduce la morbimortalidad.

Se administra una dosis inicial de 150 mg/kg de acetilcisteína en 200 ml de glucosa al 5 % por vía intravenosa a lo largo de 15 minutos, seguida de una infusión i.v. de 50 mg/kg en 500 ml de glucosa al 5 % a lo largo de 4 horas y, posteriormente, 100 mg/kg en 1 litro de glucosa al 5 % a lo largo de 16 horas. El volumen de líquidos i.v. deberá modificarse en el caso de los niños.
La metionina se administra por vía oral en forma de 2,5 g cada 4 horas hasta un total de 10 g. El tratamiento con metionina deberá iniciarse en las 10 horas posteriores a la ingestión de paracetamol; de lo contrario, no será eficaz y puede exacerbar el daño hepático.

Los signos de síntomas graves pueden aparecer hasta 4 o 5 días después de la sobredosis y deberá observarse minuciosamente a los pacientes durante un mayor periodo.

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

Ibuprofeno**:**
El tratamiento debe ser sintomático y de soporte, y debe incluir el mantenimiento de las vías respiratorias abiertas y el control de las constantes cardiacas y vitales hasta que el paciente esté estable. El lavado gástrico solo se recomienda en los 60 minutos posteriores a la ingestión de una dosis potencialmente mortal. Puesto que el fármaco es ácido y se excreta en la orina, en teoría resulta beneficioso administrar álcali e inducir la diuresis. Además de las medidas sintomáticas, el uso de carbón activado oral puede contribuir a reducir la absorción y la reabsorción de los comprimidos de ibuprofeno.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: sistema nervioso, analgésicos. Otros analgésicos y antipiréticos; anilidas, paracetamol, combinaciones salvo los psicolépticos, código ATC: N02BE51

Mecanismo de acción

Si bien no está claramente definida la localización exacta y el mecanismo de acción analgésica del paracetamol, parece ser que induce la analgesia por elevación del umbral del dolor. El posible mecanismo puede implicar inhibición de la vía del óxido nítrico mediada por una serie de receptores de los neurotransmisores, incluidos N-metil-D-aspartato y sustancia P.
El ibuprofeno es un derivado del ácido propiónico con actividad analgésica, antiinflamatoria y antipirética. Los efectos terapéuticos de los fármacos como los AINEs se deben a su efecto inhibitorio sobre la enzima ciclooxigenasa, que reduce la síntesis de prostaglandinas.

Los datos experimentales sugieren que el ibuprofeno puede inhibir de forma competitiva el efecto de dosis bajas de ácido acetilsalicílico sobre la agregación plaquetaria cuando se administran de forma concomitante. Varios estudios farmacodinámicos revelan que, al administrar una dosis única de ibuprofeno de 400 mg en las 8 horas previas o en los 30 minutos siguientes a la administración de ácido acetilsalicílico (81 mg) se observó un menor efecto del ácido acetilsalicílico en la formación de tromboxano o durante la agregación plaquetaria. Aunque hay ciertas dudas respecto a la extrapolación de estos datos a la situación clínica, no puede excluirse la posibilidad de que el uso habitual a largo plazo de ibuprofeno pueda reducir el efecto cardioprotector de dosis bajas de ácido acetilsalicílico. No se considera probable la aparición de efectos clínicamente relevantes al usar ibuprofeno de manera ocasional (ver sección 4.5).

Ensayos clínicos

Se llevaron a cabo estudios aleatorizados y con doble ciego con la combinación con el modelo de dolor dental agudo del dolor posoperatorio. En los estudios se demostró que:

- A lo largo 48 horas, este medicamento (**Maxigesic® = Dolostop Plus 500 mg/150 mg comprimidos recubiertos con película**) presentó un inicio más rápido que cualquiera de los dos principios activos y proporcionó una analgesia superior a la misma dosis diaria de paracetamol (p = 0,007 en reposo, p = 0,006 durante la actividad) e ibuprofeno (p = 0,003 en reposo, p = 0,007 durante la actividad).

- Las tres dosis evaluadas (medio comprimido, un comprimido o dos comprimidos) fueron eficaces en comparación con placebo (p = 0,004-0,002) y la dosis superior (dos comprimidos) presentó la tasa de respuesta más alta (50 %), las puntuaciones máximas de dolor de la EVA más bajas, el mayor tiempo hasta la medicación de rescate y el menor % de pacientes que precisaron medicación de rescate. Todas estas medidas fueron significativamente diferentes de las de placebo (p < 0,05).

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

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 entre 10 y 60 minutos después de la administración oral.
La tasa y la absorción tanto de paracetamol como de ibuprofeno a partir del medicamento combinado se retrasan ligeramente tras la administración después de los alimentos.

Distribución

Como con cualquier medicamento que contenga paracetamol, se distribuye a la mayoría de los tejidos corporales.
El ibuprofeno se une en gran medida (90-99 %) a las proteínas plasmáticas.

Metabolismo

Paracetamol se metaboliza de forma amplia 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 con actividad hepatotóxica. Este producto intermedio activo se detoxifica mediante conjugación con el glutatión; no obstante, puede acumularse tras la sobredosis de paracetamol y, si no se trata, puede provocar daño hepático intenso e incluso irreversible.
El paracetamol se metaboliza de forma diferente en los lactantes prematuros, recién nacidos y niños pequeños frente a los adultos, ya que en estos primeros predomina el conjugado de sulfato.

Ibuprofeno se metaboliza de forma amplia para dar lugar a compuestos inactivos en el hígado, principalmente mediante glucuronidación.
Las vías metabólicas del paracetamol y el ibuprofeno son distintas y no debería haber 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 dicha posibilidad no se halló ninguna interacción farmacológica posible en las vías 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 a metabolismo oxidativo, ya que la cantidad de paracetamol y sus metabolitos (glutatión, mercapturato, cisteína, glucurónido y sulfato con paracetamol) fueron similares cuando se administró solo, como paracetamol, o de forma concomitante con ibuprofeno (como combinación fija, conocido como Maxigesic®). En este estudio se disuelve cualquier duda sobre el riesgo hepático añadido del metabolito hepatotóxico del paracetamol denominado NAPQI cuando se administra con el ibuprofeno.

Eliminación

La semivida de eliminación del paracetamol varía de aproximadamente 1 hora a 3 horas.

Tanto los metabolitos inactivos como una pequeña cantidad de ibuprofeno inalterado se excretan de forma rápida y completa a través de los riñones, con un 95 % de la dosis administrada eliminada a través de la orina en las 4 horas posteriores a la ingestión. La semivida de eliminación del ibuprofeno es de aproximadamente 2 horas.

Relación farmacocinética

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

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

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Ibuprofeno

La toxicidad subcrónica y crónica de ibuprofeno en los animales de experimentación se observó principalmente como lesiones y ulceraciones en el tubo digestivo. En los estudios *in vitro* e *in vivo* realizados no se ha observado que el ibuprofeno tenga potencial mutágeno. En estudios con ratas y ratones no se observaron signos de efectos carcinógenos. El ibuprofeno provocó la inhibición de la ovulación en conejas y alteró la implantación en varias especies de animales (conejo, rata, ratón). En estudios experimentales se ha demostrado que el fármaco atraviesa la placenta. En cuanto a las dosis tóxicas para la madre, se observó una mayor incidencia de malformaciones (comunicaciones interventriculares).

Paracetamol

Paracetamol en dosis hepatotóxicas mostró potencial genotóxico y carcinógeno (tumores hepáticos y vesicales), en ratones y ratas. Sin embargo, se considera que esta actividad genotóxica y carcinógena está relacionada con cambios en el metabolismo del paracetamol cuando se administra en dosis/concentraciones altas y no representa un riesgo para el uso clínico.

En dosis no hepatotóxicas, el paracetamol no fue teratógeno en ratones y no indujo anomalías en el desarrollo intrauterino en ratas. Dosis altas de paracetamol, administradas por vía oral, comprometieron la espermatogénesis y provocaron atrofia testicular.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:
Almidón de maíz
Almidón de maíz pregelatinizado
Celulosa microcristalina
Croscarmelosa sódica
Estearato magnésico
Talco

Cubierta del comprimido:
Opadry OY-LS-58900 blanco, conteniendo:

- Hipromelosa (E464)
- Lactosa monohidrato
- Dióxido de titanio (E171)
- Macrogol/PEG-4000
- Citrato de sodio (E331)

Talco

6.2. Incompatibilidades

No procede

6.3. Periodo de validez

3 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación. Conservar en el blíster original para protegerlo de la luz.

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

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Cada envase contiene 8, 10, 16, 20, 24, 30 y 32 comprimidos recubiertos con película acondicionados en blísteres con lámina de PVC/aluminio.

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

Kern Pharma, S.L.
Venus, 72 – Pol. Ind. Colón II
08228 Terrassa – Barcelona
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

82.905

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

Julio 2018

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Junio 2018

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