

REF. RF2176431/24

REG. ISP F-28260/24

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL COMBOFUSIV SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
Combofusiv 10 mg/ml + 3 mg/ml Solución para Perfusión
paracetamol / ibuprofeno

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

COMBOFUSIV SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml contiene 10 mg de paracetamol e ibuprofeno sódico dihidrato equivalente a 3 mg de ibuprofeno.

Excipiente con efecto conocido:

Sodio 35 mg por 100 ml (0.35 mg/ml)

Para conocer la lista completa de excipientes, consulte la sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para Perfusión.

Solución transparente e incolora, libre de partículas visibles, con un pH de 6.3-7.3 y una osmolalidad de 285-320 mOsmol/kg.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Combofusiv está indicado en adultos para el tratamiento sintomático a corto plazo de dolor agudo a moderado, cuando la ruta de administración intravenosa es considerada clínicamente necesaria y/o cuando otras rutas de administración no son viables.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Solo para la administración intravenosa y uso a corto plazo por un máximo de dos días. Los efectos no deseados pueden minimizarse usando la dosis efectiva más baja durante el menor tiempo necesario para el control de los síntomas (consulte la sección 4.4).

Adultos (con peso > 50 kg)

Administrar un vial (100 ml) de Combofusiv como una perfusión de 15 minutos cada 6 horas, según sea necesario. No exceder la dosis diaria total de cuatro viales (400 ml), que es igual a 4000 mg (4 g) de paracetamol y 1200 mg de ibuprofeno.

REF. RF2176431/24

REG. ISP F-28260/24

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL COMBOFUSIV SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN

Adultos (con peso \leq 50 kg)

Los adultos que pesen 50 kg o menos deben ser dosificados de acuerdo a su peso, a una dosis de 1.5 ml/kg, como una perfusión de 15 minutos cada 6 horas, según sea necesario. Esto es igual a una dosis única máxima de 75 ml (descartar el medicamento que quede en el vial), y una dosis diaria total de 3000 mg (3 g) de paracetamol y 900 mg de ibuprofeno.³

Población pediátrica

Combofusiv está contraindicado en pacientes menores de 18 años (consulte la sección 4.3).

Poblaciones especiales

Ancianos

La selección de la dosis para un paciente anciano debe hacerse con cuidado, normalmente comenzando en el extremo inferior del rango de dosificación, el cual refleja una mayor frecuencia de función hepática, renal o cardíaca deteriorada, y de enfermedades concomitantes o de otras terapias con fármacos.

Los ancianos tienen un mayor riesgo de sufrir las consecuencias graves de las reacciones adversas. Si el AINE se considera necesario, deberá utilizarse la dosis efectiva más baja por la duración más corta posible. El tratamiento debería revisarse a intervalos regulares y discontinuarse si no se aprecia un beneficio o si ocurre alguna intolerancia. El paciente debe ser monitoreado regularmente en cuanto a hemorragia gastrointestinal durante la terapia con AINEs.

Insuficiencia renal

Debe tenerse precaución con la dosis de ibuprofeno en pacientes con insuficiencia renal. Este medicamento está contraindicado en pacientes con falla renal severa (consulte la sección 4.3).

La dosis debería evaluarse individualmente. La dosis inicial debería reducirse en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. La dosis debería mantenerse lo más baja posible y utilizarse por la menor duración necesaria para el control de los síntomas. La función renal debería ser monitoreada (consulte las secciones 4.3, 4.4 y 5.2).

Insuficiencia hepática

El uso de paracetamol a dosis más altas que las recomendadas podría conllevar a hepatotoxicidad e incluso a falla hepática y muerte. En pacientes con factores de riesgo adicionales para la hepatotoxicidad, como insuficiencia hepatocelular, alcoholismo crónico o desnutrición crónica (bajas reservas de glutatión en el hígado), o deshidratación, no debe excederse una dosis diaria total de 3000 mg (3 g) de paracetamol.

Este medicamento está contraindicado en pacientes con falla hepática severa (consulte la sección 4.3).

Un paciente con síntomas y/o señales que sugieran una falla hepática, o con valores anormales en la prueba hepática, debería evaluarse en búsqueda de evidencia del desarrollo de una reacción hepática más severa mientras esté bajo la terapia con ibuprofeno y el Combofusiv debería discontinuarse. Si se desarrollan señales clínicas y síntomas consistentes con enfermedad hepática o si ocurren manifestaciones sistémicas (p.ej., eosinofilia, erupción, etc.), el Combofusiv debería discontinuarse.

Método de administración

Combofusiv debería administrarse como una perfusión intravenosa por 15 minutos.

Para retirar la solución, utilice una aguja de 0.8 mm (aguja de calibre 21) y perforo verticalmente el tapón en el punto específicamente indicado.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL COMBOFUSIV SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN

En pacientes que pesen menos de 50 kg para los cuales no se requiere usar el vial completo (100 ml), la cantidad correcta debería infundirse y la solución remanente debería ser descartada (consulte también la sección 6.6).

Como ocurre para todas las soluciones para perfusión presentadas en viales de vidrio, debería recordar que se requiere una vigilancia exhaustiva, notablemente al final de la perfusión, independientemente de la ruta de administración. Este monitoreo al final de la perfusión aplica particularmente para la perfusión por la ruta central para evitar embolia gaseosa.

4.3 Contraindicaciones

Este producto está contraindicado para usar:

- en pacientes con hipersensibilidad conocida al paracetamol, el ibuprofeno u otros AINEs, o a cualquiera de los excipientes listados en la sección 6.1;
- en pacientes con falla cardíaca severa (NYHA Clase IV);
- en pacientes con alcoholismo activo, ya que la ingesta excesiva crónica de alcohol puede predisponer a los pacientes a hepatotoxicidad (debido al paracetamol);
- en pacientes que han experimentado asma, urticaria o reacciones alérgicas luego de tomar ácido acetilsalicílico u otros AINEs;
- en pacientes con una historia de hemorragia o perforación gastrointestinal asociada a terapias previas con AINEs;
- en pacientes con casos activos, o historia de, úlceras/hemorragias pépticas recurrentes (dos o más episodios distintos de ulceración o sangrado demostrado);
- en pacientes con falla hepática severa o falla renal severa (consulte la sección 4.4);
- en pacientes con hemorragia cerebrovascular activa o de otro tipo;
- en pacientes con trastornos de coagulación y condiciones que involucran una mayor tendencia al sangrado;
- en pacientes con deshidratación severa (causada por vómitos, diarrea o ingesta insuficiente de fluidos);
- durante el tercer trimestre del embarazo (consulte la sección 4.6);
- en pacientes menores de 18 años.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso

Los efectos no deseados pueden minimizarse usando la dosis efectiva más baja por el menor tiempo necesario para el control de los síntomas. Este medicamento es para uso a corto plazo y no se recomienda su empleo por más de 2 días.

Debe evitarse el uso de Combofusiv con AINEs concomitantes, incluyendo inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2.

Para evitar el riesgo de sobredosis,

- verifique que otros medicamentos no contienen paracetamol,
- observe las dosis máximas recomendadas (consulte la sección 4.2).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
COMBOFUSIV SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN*****Eventos trombóticos cardiovasculares***

Los estudios clínicos sugieren que el uso de ibuprofeno, particularmente a dosis altas (2400 mg/día) puede asociarse con un pequeño aumento en el riesgo de eventos trombóticos arteriales (por ejemplo, infarto al miocardio o accidentes cerebrovasculares). En general, los estudios epidemiológicos no sugieren que una dosis baja de ibuprofeno (p.ej., 1200 mg/día) esté asociada con un aumento en el riesgo de eventos trombóticos arteriales.

Los pacientes con hipertensión no controlada, falla cardíaca congestiva (NYHA II-III), enfermedad de las arterias coronarias establecida, enfermedad de las arterias periféricas y/o enfermedad cerebrovascular solo deberían ser tratados con ibuprofeno luego de una cuidadosa consideración y deben evitarse las dosis altas (2400 mg/día).

También debe considerar cuidadosamente el caso antes de iniciar el tratamiento a largo plazo de pacientes con factores de riesgo para eventos cardiovasculares (p.ej., hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus y hábito de fumar), particularmente si se requieren dosis altas de ibuprofeno (2400 mg/día).

Insuficiencia hepática

El uso de paracetamol a dosis más altas que las recomendadas podría conllevar a hepatotoxicidad e incluso a falla hepática y muerte. Asimismo, los pacientes con función hepática deteriorada o historia de enfermedad hepática y que estén bajo una terapia a largo plazo con ibuprofeno o con paracetamol deberían estar bajo vigilancia de su función hepática a intervalos regulares, ya que se ha reportado que el ibuprofeno tiene un efecto menor y transitorio sobre las enzimas hepáticas. Se recomienda la reducción de la dosis en pacientes que muestren signos de empeoramiento de la función hepática. El tratamiento debe discontinuarse en pacientes que desarrollen falla hepática (consulte la sección 4.3).

Se han reportado reacciones hepáticas severas, incluyendo ictericia y casos de hepatitis fatal, aunque poco frecuentes, con el uso de ibuprofeno y otros AINEs. Si las pruebas hepáticas anormales persisten o se empeoran, o si se desarrollan signos y síntomas clínicos consistentes con la enfermedad hepática, o si ocurren manifestaciones sistémicas (p.ej., eosinofilia, erupción, etc.), el ibuprofeno debería ser discontinuado. Se ha reportado que ambos fármacos activos causan hepatotoxicidad e incluso falla hepática, especialmente el paracetamol.

Insuficiencia renal

El paracetamol puede usarse en pacientes con enfermedad renal crónica sin ajuste de dosis. Hay un riesgo mínimo de toxicidad del paracetamol en pacientes con falla renal de moderada a severa. No obstante, para el componente ibuprofeno de este producto, se debe tener cuidado al iniciar el tratamiento con ibuprofeno en pacientes deshidratados. Los dos metabolitos principales del ibuprofeno se excretan principalmente en la orina, por lo que la función renal deteriorada podría resultar en su acumulación.

La significancia de esto se desconoce. Se ha reportado que los AINEs causan nefrotoxicidad en varias formas: nefritis intersticial, síndrome nefrítico y falla renal. La insuficiencia renal debido al uso del ibuprofeno normalmente es reversible. Se requiere precaución en pacientes con insuficiencia renal, cardíaca o hepática, quienes toman diuréticos e inhibidores de ACE y pacientes ancianos ya que el uso de AINEs puede causar el deterioro de la función renal. En estos pacientes, la dosis debería mantenerse lo más baja posible y la función renal debería monitorearse. El tratamiento debe discontinuarse en pacientes que desarrollen falla hepática severa (consulte la sección 4.3).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
COMBOFUSIV SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN*****Uso combinado de inhibidores de ACE o antagonistas del receptor de la angiotensina, medicamentos antiinflamatorios y diuréticos tiazídicos***

El uso de medicamentos que inhiben ACE (inhibidor de ACE o antagonistas del receptor de la angiotensina), un medicamento antiinflamatorio (AINE o inhibidor de COX-2) y diuréticos tiazídicos al mismo tiempo aumenta el riesgo de insuficiencia renal. Esto incluye el uso en productos de combinación fija que contienen más de un tipo de fármaco. El uso combinado de estos medicamentos debería acompañarse por un monitoreo más exhaustivo de la creatinina sérica, particularmente al implementar la combinación. La combinación de medicamentos de estas tres clases debería usarse con cuidado, particularmente en pacientes ancianos o aquellos con insuficiencia renal preexistente.

Ancianos

No es necesaria la reducción de la dosis recomendada. Sin embargo, se debe tener precaución en lo que respecta al uso del ibuprofeno, ya que no debería ser tomado por adultos mayores de 65 años sin considerar comorbilidades y medicamentos concomitantes, que podrían aumentar el riesgo de efectos adversos, particularmente falla cardíaca, ulceración gastrointestinal e insuficiencia renal.

Efectos hematológicos

Se han reportado en raras ocasiones discrasias sanguíneas. Los pacientes bajo terapia a largo plazo con ibuprofeno deberían tener un monitoreo hematológico regular.

Reacciones anafilácticas

Como práctica estándar durante las infusiones intravenosas, se recomienda el monitoreo de cerca del paciente, especialmente al inicio de la perfusión, para detectar cualquier reacción anafiláctica causada por el principio activo o los excipientes.

Muy raras veces se han observado reacciones de hipersensibilidad agudas severas (p.ej., shock anafiláctico). A los primeros signos de una reacción de hipersensibilidad luego de la administración del Combofusiv, la terapia debe interrumpirse y se debe establecer un tratamiento sintomático. Las medidas médicamente requeridas, en línea con los síntomas, deben ser iniciadas por el personal especializado.

Defectos de coagulación

Al igual que otros AINEs, el ibuprofeno puede inhibir la agregación de las plaquetas. El ibuprofeno ha demostrado prolongar el tiempo de sangrado (pero dentro del rango normal) en pacientes normales. Como este efecto de sangrado prolongado puede exagerarse en pacientes con defectos hemostáticos subyacentes, los productos que contienen ibuprofeno deben ser utilizados con precaución en personas con problemas de coagulación intrínsecos y aquellos que están en terapia anti-coagulación. Los pacientes con trastornos de coagulación o que se han sometido a cirugía deben ser monitoreados. Se requiere vigilancia médica especial para su uso en pacientes inmediatamente luego de someterse a una cirugía mayor.

Eventos gastrointestinales

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

El riesgo de hemorragia, ulceración o perforación GI es mayor con el aumento de las dosis de AINEs en pacientes con historia de úlceras, particularmente si están complicadas con hemorragia o perforación (consulte la sección 4.3) y en ancianos. Estos pacientes deberían iniciar el tratamiento con la menor dosis disponible.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
COMBOFUSIV SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN**

Para estos pacientes debería considerarse la terapia de combinación con agentes protectores (p.ej., misoprostol o inhibidores de la bomba de protones), y también para pacientes que requieren dosis concomitantes bajas de ácido acetilsalicílico u otros medicamentos con tendencia a aumentar el riesgo gastrointestinal (ver a continuación y la sección 4.5). Los pacientes con historia de toxicidad GI, particularmente cuando tienen edad avanzada, deberían reportar cualquier síntoma abdominal inusual (especialmente hemorragias GI), particularmente en las etapas iniciales del tratamiento.

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

Debido al componente ibuprofeno, el Combofusiv debería ser administrado con cuidado a pacientes con historia de enfermedad GI (colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn), así como pacientes con porfiria.

Los pacientes ancianos tienen una mayor frecuencia de reacciones adversas a los AINEs, especialmente de hemorragia y perforación gastrointestinal, que pueden ser fatales (consulte la sección 4.2).

Este producto debería ser discontinuado si hay evidencia de sangrado o ulceración gastrointestinal.

Hipertensión

Los AINEs pueden causar el inicio de una nueva hipertensión o el empeoramiento de la hipertensión existente y los pacientes que tomen medicamentos antihipertensivos con AINEs podrán tener una respuesta antihipertensiva deficiente. Se recomienda tener precaución al prescribir AINEs a pacientes hipertensos. La presión arterial debe ser monitoreada de cerca al iniciar el tratamiento con AINEs y posteriormente a intervalos regulares.

Falla cardíaca

Se han observado casos de retención de fluidos y edema en algunos pacientes que toman AINEs, por lo que se recomienda tener precaución en pacientes con retención de fluidos o falla cardíaca.

Reacciones dérmicas severas

Los AINEs podrían, en muy raras ocasiones, causar eventos adversos cutáneos graves, tales como dermatitis exfoliativa, necrólisis epidérmica tóxica (NET) y el síndrome de Stevens-Johnson (SJS), que pueden ser fatales y ocurren inadvertidamente. Se han reportado casos de pustulosis exantemática generalizada aguda (PEAG) en relación a productos que contienen ibuprofeno. Parece que los pacientes tienen un riesgo alto para estas reacciones en la etapa temprana de la terapia, y el inicio de la reacción ocurre en la mayoría de los casos en el primer mes de tratamiento.

Los pacientes deben ser advertidos acerca de los signos y síntomas de reacciones dérmicas graves y de avisar a su médico ante la primera aparición de un sarpullido en la piel o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

En casos excepcionales, la varicela puede causar complicaciones cutáneas y de los tejidos blandos graves e infecciosas. A la fecha, no puede descartarse la contribución de los AINEs en el empeoramiento de estas infecciones. Por lo tanto, se recomienda evitar el uso del Combofusiv en casos de varicela.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
COMBOFUSIV SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN*****Asma preexistente***

Los productos que contienen ibuprofeno no deben ser administrados a pacientes con asma sensible al ácido acetilsalicílico y deberían usarse con precaución en pacientes con asma preexistente.

Efectos oftalmológicos

Se han observado efectos oftalmológicos adversos con AINEs; de igual forma, los pacientes que desarrollan perturbaciones visuales durante el tratamiento con productos que contienen ibuprofeno deben pasar por una evaluación oftalmológica.

Meningitis aséptica

Solo se ha reportado meningitis aséptica en raras ocasiones para productos que contienen ibuprofeno, por lo general - aunque no siempre - en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) u otros trastornos del tejido conectivo.

Interferencias potenciales con pruebas de laboratorio

Usando los sistemas analíticos actuales, el paracetamol no causa interferencia con los ensayos de laboratorio. No obstante, existen ciertos métodos para los cuales existe la posibilidad de interferencia de laboratorio, según se describe a continuación:

Pruebas de orina

El paracetamol en dosis terapéuticas puede interferir con la determinación del ácido 5-hidroxiindoleacético (5HIAA), generando falsos positivos. Las determinaciones falsas pueden ser eliminadas evitando la ingesta de paracetamol varias horas antes y durante la recolección del espécimen de orina.

Enmascaramiento de los síntomas de las infecciones subyacentes

El Combofusiv puede enmascarar síntomas de infección, lo cual podría causar un inicio tardío del tratamiento adecuado y, por consiguiente, empeoraría el resultado de la infección. Esto se ha observado en neumonía bacteriana adquirida en la comunidad y complicaciones bacterianas de la varicela. Cuando el Combofusiv se administra para aliviar la fiebre o el dolor asociados a una infección, se recomienda monitorear la infección. En un entorno no hospitalario, el paciente debería consultar con el médico si los síntomas persisten o empeoran.

Uso prolongado de analgésicos

Cuando el uso de analgésicos es prolongado, puede ocurrir cefalea, la cual no debe ser tratada aumentando la dosis de este medicamento.

Precauciones especiales

Existe evidencia de que los medicamentos que inhiben la síntesis de ciclooxigenasa/prostaglandina pueden causar el deterioro de la fertilidad femenina debido a un efecto sobre la ovulación. Esto es reversible tras interrumpir la administración del medicamento.

El ibuprofeno solo debe utilizarse tras una evaluación estricta de la relación riesgo/beneficio en pacientes con trastornos congénitos o metabolismo de porfirinas (p.ej., porfiria intermitente aguda).

El consumo concomitante de alcohol puede incrementar los efectos adversos asociados al principio activo, particularmente aquellos asociados al tracto gastrointestinal o el sistema nervioso central, durante el uso de AINEs.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL COMBOFUSIV SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN

Se debe tener precaución en pacientes con ciertas condiciones, las cuales podrían empeorar:

- En pacientes con alergia a otras sustancias, ya que también existe un mayor riesgo de ocurrencia de reacciones de hipersensibilidad tras usar este medicamento.⁹
- En pacientes que sufren de fiebre del heno, pólipos nasales o trastornos respiratorios obstructivos crónicos, ya que tienen un mayor riesgo de ocurrencia de reacciones alérgicas. Se pueden manifestar como ataques de asma (la llamada asma analgésica), edema de Quincke o urticaria.

Este medicamento contiene 35.06 mg de sodio por cada vial de 100 mL, equivalente a 1.75% de la ingesta diaria máxima recomendada por la OMS de 2 g de sodio para un adulto.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Este medicamento no debe ser tomado con otros fármacos que contengan paracetamol, ibuprofeno, ácido acetilsalicílico, salicilatos o con cualquier otro medicamento antiinflamatorio (AINE) a menos que así lo recete el médico.

Ibuprofeno:

Al igual que otros productos que contienen ibuprofeno, las siguientes combinaciones con Combofusiv deben evitarse:

- *El grupo dicumarol:* los AINEs pueden aumentar el efecto de los anticoagulantes como la warfarina. Estudios experimentales muestran que el ibuprofeno refuerza los efectos de la warfarina sobre el tiempo de sangrado. Los AINEs y el grupo dicumarol son metabolizados por la misma enzima, CYP2C9.
- *Agentes antiplaquetarios:* los AINEs no deben ser combinados con agentes antiplaquetarios, como la ticlopidina, debido a la inhibición aditiva de la función plaquetaria (ver a continuación).
- *Metotrexato:* los AINEs inhiben la secreción tubular del metotrexato y como resultado, también puede ocurrir cierta interacción metabólica con reducción del aclaramiento del metotrexato. También debe considerarse el riesgo de una potencial interacción entre un AINE y el metotrexato en relación con un tratamiento de dosis baja con metotrexato, especialmente en pacientes con insuficiencia renal. Se debe monitorear la función renal cuando se administre un tratamiento combinado. Se debe tener precaución si se administra un AINE con metotrexato en un período de 24 horas, pues los niveles de metotrexato en plasma pueden aumentar, resultando en un aumento de la toxicidad. De igual forma, siempre se debe evitar la prescripción de AINEs en tratamientos con dosis altas de metotrexato.
- *Ácido acetilsalicílico:* la administración concomitante de ibuprofeno y ácido acetilsalicílico generalmente no se recomienda debido al incremento potencial de los efectos adversos. Los datos experimentales sugieren que el ibuprofeno puede inhibir competitivamente el efecto de una dosis baja de ácido acetilsalicílico en la agregación plaquetaria cuando se administran concomitantemente. Aunque aún existen incertidumbres en lo que respecta a la extrapolación de estos datos a una situación clínica, no se puede descartar la posibilidad de que el uso regular a largo plazo del ibuprofeno pueda reducir el efecto cardioprotector de dosis bajas de ácido acetilsalicílico. No existe un efecto clínicamente relevante que se considere probable ante el uso ocasional de ibuprofeno (consulte la sección 5.1).
- *Litio:* el ibuprofeno reduce el aclaramiento renal del litio; como resultado, los niveles séricos de litio pueden aumentar. Esta combinación debe evitarse a menos que se realicen revisiones frecuentes de litio sérico y se haga una posible reducción de la dosis de litio.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL COMBOFUSIV SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN

- *Glicósidos cardíacos*: los AINEs pueden exacerbar la falla cardíaca, reducir la filtración glomerular y aumentar los niveles de glicósido cardíaco en plasma (p.ej., digoxina).
- *Mifepristona*: teóricamente, puede ocurrir una disminución de la eficacia del medicamento debido a las propiedades anti-prostaglandina de los medicamentos antiinflamatorios esteroideos (AINE), incluyendo el ácido acetilsalicílico. La limitada evidencia sugiere que la coadministración de AINEs el día de la administración de prostaglandina no afecta negativamente los efectos de la mifepristona o de la prostaglandina sobre la maduración cervical o la contractilidad uterina y no reduce la eficacia clínica de la terminación médica del embarazo.
- *Inhibidores de ACE y antagonistas del receptor de la angiotensina II*: existe un riesgo aumentado de falla renal aguda, normalmente reversible, en pacientes con insuficiencia renal (p.ej., deshidratados y/o pacientes ancianos) cuando el tratamiento con inhibidores de ACE o antagonistas del receptor de la angiotensina II es simultáneo con los AINEs, incluyendo inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2. Por consiguiente, la combinación debe administrarse con cuidado en pacientes con insuficiencia renal, especialmente si son ancianos.
- Los pacientes deben mantenerse hidratados adecuadamente y se debe considerar la implementación de revisiones de la función renal luego de iniciar el tratamiento combinado, a intervalos regulares durante la terapia (consulte la sección 4.4).
- *Beta-bloqueadores*: los AINEs contrarrestan el efecto antihipertensivo de los fármacos bloqueadores de adrenerreceptores.
- *Sulfonilureas*: hay reportes raros de hipoglicemia en pacientes bajo tratamiento con sulfonilureas que reciben ibuprofeno.
- *Zidovudina*: hay evidencia de un mayor riesgo de hematrosis y hematoma en hemofílicos VIH positivos que reciben tratamiento concomitante de zidovudina e ibuprofeno.
- *Antibióticos quinolonas*: los datos con animales indican que los AINEs pueden aumentar el riesgo de convulsiones asociadas con antibióticos quinolonas. Los pacientes que toman AINEs y quinolonas pueden tener un mayor riesgo de desarrollar convulsiones.
- *Tiazidas, preparaciones relacionadas con tiazidas y diuréticos de bucle*: los AINEs pueden contrarrestar el efecto diurético de la furosemida y de la bumetanida, posiblemente a través de la inhibición de la síntesis de la prostaglandina. También pueden contrarrestar el efecto antihipertensivo de las tiazidas.
- *Diuréticos ahorradores de potasio*: el uso concomitante puede causar hiperpotasemia.
- *Aminoglicósidos*: los AINEs pueden reducir la excreción de aminoglicósidos.
- *Inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS)*: los ISRS y los AINEs por separado suponen un mayor riesgo de hemorragia, p.ej., del tracto gastrointestinal. Este riesgo aumenta con la terapia combinada. El mecanismo posiblemente puede estar vinculado a una captación de serotonina reducida en las plaquetas (consulte la sección 4.4).
- *Ciclosporina*: se cree que la administración concomitante de AINEs y ciclosporina es capaz de aumentar el riesgo de nefrototoxicidad debido a una reducción de la síntesis de prostaciclina en los riñones. De igual manera, en caso de tratamiento concomitante, la función renal debe ser vigilada de cerca.
- *Captopril*: los estudios experimentales indican que el ibuprofeno contrarresta el efecto del captopril en la excreción del sodio.
- *Tacrolimus*: se cree que la administración concomitante de AINEs y tacrolimus es capaz de aumentar el riesgo de nefrototoxicidad debido a una reducción de la síntesis de prostaciclina en los riñones. De igual manera, en caso de tratamiento combinado, la función renal debe ser vigilada de cerca.
- *Corticosteroides*: el tratamiento concomitante hace que aumente el riesgo de ulceración o hemorragia gastrointestinal.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL COMBOFUSIV SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN

- *Inhibidores de CYP2C9*: la administración concomitante de ibuprofeno e inhibidores de CYP2C9 podría aumentar la exposición al ibuprofeno (sustrato de CYP2C9). En un estudio con voriconazol y fluconazol (inhibidores de CYP2C9), ocurrió un aumento de la exposición de S(+)-ibuprofeno de aproximadamente 80 a 100%. Debe considerarse la reducción de la dosis de ibuprofeno cuando se administren concomitantemente potentes inhibidores de CYP2C9, particularmente cuando se administre una dosis alta de ibuprofeno ya sea con voriconazol o fluconazol.
- *Fenitoína*: los niveles plasmáticos de fenitoína pueden aumentar bajo el tratamiento concomitante con ibuprofeno, y en consecuencia puede aumentar el riesgo de toxicidad.
- *Probenecid y sulfínpirazona*: los medicamentos que contienen probenecid o sulfínpirazona pueden retrasar la excreción del ibuprofeno.
- *Extractos herbales*: el ginkgo biloba puede potenciar el riesgo de hemorragia con AINEs.

Paracetamol:

- El probenecid inhibe la unión del paracetamol con el ácido glucurónico, por lo cual se produce una reducción en la eliminación del paracetamol en un factor de aproximadamente 2. La dosis de paracetamol debería reducirse en pacientes que toman probenecid simultáneamente.
- Los medicamentos inductores de enzimas, como ciertos antiepilépticos (fenitoína, fenobarbital, carbamazepina) disminuyeron el ABC plasmática del paracetamol a aproximadamente 60% en estudios farmacocinéticos. Otras sustancias con propiedades inductoras de enzimas (p.ej., rifampicina, *Hypericum*) también podrían causar concentraciones de paracetamol reducidas. Adicionalmente, el riesgo de daño hepático durante el tratamiento con la dosis máxima recomendada de paracetamol probablemente sea mayor en pacientes que reciben medicamentos inductores de enzimas.
- La zidovudina podría afectar el metabolismo del paracetamol y viceversa, lo cual podría aumentar la toxicidad de ambos.
- Las dosis de los medicamentos anticoagulantes (warfarina) podrían requerir una reducción si se toman concomitantemente paracetamol y anticoagulantes por un período prolongado.
- Se han reportado hepatotoxicidad severa a dosis terapéuticas o sobredosis moderadas de paracetamol en pacientes que reciben isoniazida sola o con otros medicamentos para la tuberculosis.
- El paracetamol podría afectar la farmacocinética del cloranfenicol. Se recomienda monitorear los niveles plasmáticos del cloranfenicol si se combinan el paracetamol con un tratamiento de inyecciones de cloranfenicol.
- El alcohol etílico potencia la toxicidad del paracetamol, posiblemente induciendo la producción hepática de productos hepatotóxicos derivados del paracetamol.

Efectos sobre las pruebas de laboratorio

La ingesta de paracetamol puede afectar las pruebas del ácido úrico usando ácido fosfotungstíco y las pruebas de azúcar en la sangre usando glucosa-oxidasa-peroxidasa.

Población pediátrica

Los estudios de interacciones solo han sido realizados en adultos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay experiencias de uso de este producto en humanos durante el embarazo. Esto se debe a que el componente ibuprofeno del Combofusiv está contraindicado durante el tercer trimestre del embarazo (ver a continuación).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
COMBOFUSIV SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN*****Para el ibuprofeno***

La inhibición de la síntesis de prostaglandina puede afectar negativamente el embarazo y/o el desarrollo embrionario/fetal. Los datos de estudios epidemiológicos sugieren un riesgo aumentado de aborto y de malformación cardíaca y gastrosquisis luego de usar un inhibidor de la síntesis de la prostaglandina en los primeros meses del embarazo. El riesgo absoluto de malformación cardíaca aumentó de menos del 1% hasta aproximadamente el 1.5%. Se cree que el riesgo aumenta con la dosis y la duración de la terapia. En animales, la administración de un inhibidor de la síntesis de la prostaglandina ha mostrado un aumento de pérdidas pre- y post-implantación y letalidad embrionaria/fetal. Adicionalmente, se han reportado aumentos en las incidencias de diferentes malformaciones, incluyendo cardiovasculares, en animales que recibieron inhibidores de la síntesis de prostaglandina durante el período organogénico.

No se debería administrar ibuprofeno durante el primer y segundo trimestre del embarazo, a menos que sea claramente necesario. Si se utiliza ibuprofeno en una mujer que intenta concebir o durante el primer o segundo trimestre del embarazo, la dosis debería mantenerse lo más bajo posible y por el período de tratamiento más corto posible.

Durante el tercer trimestre de embarazo, todos los inhibidores de la síntesis de prostaglandina podrían exponer al feto a:

- toxicidad cardiopulmonar (con cierre prematuro del ductus arterioso e hipertensión pulmonar);
- disfunción renal, que podría avanzar a falla renal con oligohidroamnios;

que la madre y el neonato, al final del embarazo presenten:

- posible prolongación del tiempo de sangrado, un efecto anti-agregante que podría ocurrir incluso a dosis muy bajas;
- inhibición de las contracciones uterinas, resultando en retardo o prolongación del parto.

En consecuencia, el Combofusiv está contraindicado durante el tercer trimestre del embarazo (consulte la sección 4.3).

Para el paracetamol

Una gran cantidad de información sobre mujeres embarazadas que han usado paracetamol indica que no existe toxicidad malformativa ni fetal/neonatal. 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 podrá ser tomado durante el embarazo. No obstante, deberá ser usado a la dosis efectiva más baja por el menor tiempo posible y a la mínima frecuencia posible.

Lactancia

El paracetamol se excreta en la leche materna, pero no en una cantidad clínicamente significativa. Los datos publicados disponibles no contraindican la lactancia siempre y cuando no se exceda la dosis recomendada.

El ibuprofeno y sus metabolitos pueden pasar en muy pequeñas cantidades a la leche materna. Con dosis terapéuticas y un tratamiento por un período corto, el riesgo de afectar al niño parece improbable.

En vista de la evidencia anterior, no será necesario interrumpir la lactancia ante un tratamiento a corto plazo con la dosis recomendada de este producto.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL COMBOFUSIV SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN

Fertilidad

El uso del producto puede deteriorar la fertilidad femenina; no se recomienda para mujeres que intentan concebir. Se debe considerar la interrupción del producto en mujeres que tienen dificultad para concebir o que están pasando por un estudio de infertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Es posible que ocurran efectos adversos como mareos, somnolencia, fatiga y perturbaciones visuales después de tomar AINEs. Si se ven afectados, los pacientes no deberían conducir ni operar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Los ensayos clínicos con Combofusiv y comprimidos recubiertos de paracetamol 500mg/ibuprofeno 150 mg no han indicado otras reacciones adversas distintas a las determinadas para el paracetamol solo o el ibuprofeno solo.

Las reacciones adversas se listan a continuación según el término preferido y la clasificación de órganos y sistemas y frecuencia absoluta de MedDRA:

Muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$); muy rara ($< 1/10,000$); Frecuencia no conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles)

Infecciones e infestaciones	Muy rara: se ha descrito la exacerbación de inflamaciones relacionadas con infecciones (p.ej., desarrollo de fascitis necrosante) que coinciden con el uso de AINEs.
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático	Poco frecuente: disminución de la hemoglobina y los hematocritos. A pesar de que no se ha establecido una relación causal, se han reportado episodios de sangrado (p.ej., epistaxis, menorragia) durante la terapia con el fármaco. Muy rara: se han reportado trastornos hematopoyéticos (agranulocitosis, anemia, anemia aplásica, anemia hemolítica, leucopenia, neutropenia, pancitopenia y trombocitopenia con o sin púrpura) luego de usar ibuprofeno, pero no necesariamente están relacionados con ese medicamento.
Trastornos del sistema inmune	Muy rara: se han reportado reacciones de hipersensibilidad, incluyendo erupción cutánea y sensibilidad cruzada con simpatomiméticos. Poco frecuente: se han reportado otras reacciones alérgicas, pero no se ha establecido una relación causal: enfermedad del suero, síndrome de lupus eritematoso, vasculitis de Henoch-Schönlein, angioedema.
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Muy rara: en caso de acidosis metabólica, la causalidad es incierta porque se ingirió más de un medicamento. El caso de acidosis metabólica ocurrió luego de la ingesta de 75 gramos de paracetamol, 1.95 gramos de ácido acetilsalicílico y una pequeña cantidad de un limpiador de hogar líquido. El paciente también tenía historia de convulsiones y los autores reportaron que pudieron haber contribuido con el aumento de nivel de lactato, indicativo de una acidosis metabólica. Los efectos secundarios metabólicos han incluido hipopotasemia. Se han reportado efectos metabólicos adversos, incluyendo la acidosis metabólica, luego de una sobredosis masiva de paracetamol.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL COMBOFUSIV SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN

	Poco frecuente: ginecomastia, reacción hipoglucémica.
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente: mareos, cefalea, nerviosismo. Poco frecuente: depresión, insomnio, confusión, labilidad emocional, somnolencia, meningitis aséptica con fiebre y coma. Rara: parestesia, alucinaciones, sueños anormales. Muy rara: estimulación paradójica, neuritis óptica, retraso psicomotor, efectos extrapiramidales, temblores y convulsiones.
Trastornos oculares	Poco frecuente: ha ocurrido ambliopía (visión borrosa y/o disminuida, escotoma y/o cambios en la visión del color), pero normalmente se revierte después de interrumpir la terapia. Cualquier paciente con molestias oculares debe someterse a una evaluación oftalmológica que incluya campos de visión central.
Trastornos del oído y del laberinto	Muy rara: vértigo. Frecuente: tinnitus (para medicamentos que contienen ibuprofeno).
Trastornos cardíacos	Frecuente: edema, retención de fluidos; la retención de fluidos generalmente responde de inmediato a la discontinuación del medicamento. Muy rara: se han reportado palpitaciones, taquicardia, arritmia y otras disritmias cardíacas. Se ha reportado hipertensión y falla cardíaca asociadas al tratamiento con AINEs.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco frecuente: secreciones del tracto respiratorio engrosadas. Se ha reportado estridor en niños sometidos a amigdalectomía. Se ha reportado hipoxemia. Muy rara: reactividad respiratoria, incluyendo: asma, exacerbación del asma, broncoespasmo y disnea.
Trastornos gastrointestinales	Frecuente: dolor abdominal, diarrea, dispepsia, náuseas, malestar estomacal y vómitos, flatulencia, constipación, ligera pérdida sanguínea gastrointestinal que puede causar anemia en casos excepcionales. Poco frecuente: úlcera péptica/gastrointestinal, perforación o hemorragia gastrointestinal, con síntomas de melena o hematemesis a veces fatal, particularmente en los pacientes ancianos. Se han reportado casos de estomatitis ulcerativa y exacerbación de colitis y enfermedad de Crohn luego de la administración del fármaco. Se han reportado casos de gastritis y pancreatitis, observados con menor frecuencia. Se ha reportado enfermedad ácido-peptídica. Muy rara: esofagitis, formación de estructuras parecidas al diafragma en el intestino.
Trastornos hepatobiliares	Muy rara: daño hepático, especialmente durante el tratamiento a largo plazo, falla hepática. Función hepática anormal, hepatitis e ictericia.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL COMBOFUSIV SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN

	Tras una sobredosis, el paracetamol puede causar falla hepática aguda, falla hepática, necrosis hepática y lesión del hígado.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<p>Frecuente: erupción (incluyendo de tipo maculopapular), prurito.</p> <p>Muy rara: alopecia. Hiperhidrosis, púrpura y fotosensibilidad. Dermatitis exfoliativa. Reacciones bullosas incluyendo eritema multiforme, Síndrome de Stevens Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. Se han reportado casos muy raros de reacciones dérmicas graves. En casos excepcionales pueden ocurrir infecciones de la piel severas y complicaciones de los tejidos blandos durante la infección con varicela.</p> <p>Muy rara: alopecia. Hiperhidrosis, púrpura y fotosensibilidad. Dermatitis exfoliativa. Reacciones bullosas incluyendo eritema multiforme, Síndrome de Stevens Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. Se han reportado casos muy raros de reacciones dérmicas graves. En casos excepcionales pueden ocurrir infecciones de la piel severas y complicaciones de los tejidos blandos durante la infección con varicela.</p> <p>No conocida: reacción del fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome DRESS), pustulosis exantematosa aguda generalizada (PEAG).</p>
Trastornos renales y urinarios	<p>Poco frecuente: retención urinaria.</p> <p>Rara: daño al tejido renal (necrosis papilar), particularmente en la terapia a largo plazo.</p> <p>Muy rara: nefrotoxicidad en varias formas, incluyendo nefritis intersticial, síndrome nefrótico y falla renal aguda y crónica.</p> <p>Los efectos renales adversos con frecuencia se observan tras la sobredosis, después de un abuso crónico (por lo general con múltiples analgésicos) o en asociación con hepatotoxicidad relacionada al paracetamol.</p> <p>La necrosis tubular aguda normalmente ocurre conjuntamente con falla hepática, pero en raras ocasiones se ha observado como un caso aislado.</p> <p>También se ha asociado un posible aumento del riesgo de carcinoma de células renales con el uso crónico del paracetamol.</p> <p>Un estudio de control de caso con pacientes con enfermedad renal terminal sugirió que el consumo de paracetamol a largo plazo podría aumentar significativamente el riesgo de enfermedad renal terminal, particularmente en pacientes que toman más de 1000 mg al día.</p>
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	<p>Poco frecuente: pirexia.</p> <p>Muy rara: fatiga y malestar.</p>
Lesión, envenenamiento y complicaciones procedimentales	<p>Poco frecuente: se ha reportado hemorragia postoperatoria luego de una amigdalectomía.</p>
Investigaciones	<p>Frecuente: aumento de alanina aminotransferasa, aumento de gamma-glutamilttransferasa y pruebas de la función hepática anormales con paracetamol.</p> <p>Aumento de creatinina en sangre y aumento de urea en sangre.</p>

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
COMBOFUSIV SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN**

	Poco frecuente: aumento de aspartato aminotransferasa, aumento de alcalino fosfatasa en sangre, aumento de creatina fosfoquinasa en sangre, disminución de hemoglobina y aumento del recuento plaquetario. Rara: concentraciones de ácido úrico en sangre elevadas.
--	--

Los estudios clínicos sugieren que el uso de ibuprofeno, particularmente a dosis altas (2400 mg/día) puede asociarse con un pequeño aumento en el riesgo de eventos trombóticos arteriales (por ejemplo, infarto al miocardio o accidentes cerebrovasculares) (consulte la sección 4.4).

Reporte de sospechas de reacciones adversas

Si tiene algún efecto secundario, hable con su médico, enfermero o farmacéutico. Esto además incluye los posibles efectos secundarios que no figuran en este prospecto.

También puede informar los efectos secundarios directamente a través del sistema Chileno de Farmacovigilancia, elaborado por el Instituto de Salud Pública:

<http://sistemared-ram.ispch.gob.cl/>.

Igualmente es posible comunicarse directamente con el laboratorio al correo regulatory.chile@insuamericapharma.cl.

4.9 Sobredosis**Síntomas*****Paracetamol***

Luego de una sobredosis de paracetamol puede ocurrir lesión e incluso falla hepática. Los síntomas de sobredosis de paracetamol en las primeras 24 horas son palidez, náuseas, vómitos, anorexia y dolor abdominal. El daño hepático puede hacerse aparente de 12 a 48 horas después de la ingestión. Pueden ocurrir anormalidades del metabolismo de glucosa y acidosis metabólica. En casos de envenenamiento severo, el daño hepático puede avanzar a encefalopatía, coma y muerte. Se puede producir falla renal aguda con necrosis tubular aguda en ausencia del daño hepático severo. Se han reportado arritmias cardíacas. 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, convulsiones y, en raras ocasiones, pérdida del conocimiento. Las características clínicas de la sobredosis de ibuprofeno pueden ser depresión del sistema nervioso central y del sistema respiratorio. Puede ocurrir acidosis metabólica en envenenamientos graves.

Tratamiento***Paracetamol***

El tratamiento oportuno es esencial para el manejo de la sobredosis de paracetamol, incluso cuando no hay síntomas obvios, debido a los riesgos de lesión hepática, que se presenta con un retraso de varias horas o incluso días. Se recomienda el tratamiento médico sin retraso para cualquier paciente que haya ingerido 7.5 g o más de paracetamol en las 4 horas previas. Se debe considerar el lavado gástrico. Se debe aplicar una terapia específica para revertir la lesión hepática con un antídoto, como acetilcisteína (intravenosa) o metionina (oral) tan pronto como sea posible.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL COMBOFUSIV SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN

La acetilcisteína es más efectiva cuando se administra en las primeras 8 horas luego de la ingestión de la sobredosis, y el efecto disminuye progresivamente entre las 8 y 16 horas. Antes se creía que comenzar el tratamiento más de 15 horas después de la sobredosis no tenía beneficio alguno y posiblemente podía agravar el riesgo de encefalopatía hepática. No obstante, se ha demostrado que la administración tardía es segura, y estudios de pacientes tratados hasta 36 horas después de la ingestión sugieren que pueden obtenerse resultados beneficiosos después de las 15 horas. Adicionalmente, la administración de acetilcisteína intravenosa a pacientes que ya han desarrollado falla hepática fulminante ha mostrado reducir la morbilidad y mortalidad.

Se administra por vía intravenosa una dosis inicial de 150 mg/kg de acetilcisteína en 200 mL de glucosa al 5% por 15 minutos, seguida de una perfusión IV de 50 mg/kg en 500 mL de glucosa al 5% por 4 horas, y luego 100 mg/kg en 1 litro de glucosa al 5% por 16 horas. El volumen de fluidos IV debe modificarse para niños.

La metionina se administra por vía oral a razón de 2.5 g cada 4 horas hasta los 10 g. El tratamiento con metionina debe iniciarse antes de transcurridas 10 horas tras la ingestión del paracetamol, de lo contrario será ineficaz y podría exacerbar el daño hepático.

La evidencia de síntomas graves podría no ser aparente hasta 4 o 5 días luego de la sobredosis, y los pacientes deberían ser observados cuidadosamente por un período prolongado.

Ibuprofeno

El tratamiento debe ser sintomático y de soporte, e incluir el mantenimiento de una vía aérea despejada y el monitoreo de los signos cardíacos y vitales hasta que estén estables. Solo se recomienda el lavado gástrico hasta los 60 minutos tras la ingestión de una dosis letal. Como el medicamento es ácido y se excreta en la orina, teóricamente es beneficioso administrar álcalis e inducir la diuresis. Además de las medidas de soporte, el uso de carbón activado oral puede ayudar a reducir la absorción y reabsorción de las tabletas de ibuprofeno.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

Mecanismo de acción

A pesar de que el sitio y mecanismo exactos de la acción analgésica del paracetamol aún no están claramente definidos, parece que induce la analgesia por la elevación del umbral del dolor. El mecanismo potencial podría involucrar la inhibición de la ruta del óxido nítrico mediada por una variedad de receptores de neurotransmisores, incluyendo el N-metil-D-aspartato y la sustancia P.

El ibuprofeno es un derivado del ácido propiónico con actividad analgésica, antiinflamatoria y antipirética. Los efectos terapéuticos del medicamento como un AINE son el resultado de su efecto inhibitorio en la enzima ciclooxigenasa, que conlleva a la reducción de la síntesis de la prostaglandina.

Los datos experimentales sugieren que el ibuprofeno puede inhibir competitivamente el efecto de una dosis baja de ácido acetilsalicílico en la agregación plaquetaria cuando se administran

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL COMBOFUSIV SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN

concomitantemente. Algunos estudios farmacodinámicos muestran que cuando dosis únicas de ibuprofeno 400 mg fueron tomadas dentro de las 8 horas anteriores o en los 30 minutos posteriores a dosis de liberación inmediata de ácido acetilsalicílico (81 mg), ocurrió un efecto disminuido del ácido acetilsalicílico en la formación de tromboxano o la agregación plaquetaria. Aunque aún existen incertidumbres en lo que respecta a la extrapolación de estos datos a una situación clínica, no se puede descartar la posibilidad de que el uso regular a largo plazo del ibuprofeno pueda reducir el efecto cardioprotector de dosis bajas de ácido acetilsalicílico. No hay efectos clínicamente relevantes que se consideren probables con el uso ocasional del ibuprofeno (consulte la sección 4.5).

Ensayos clínicos

Los estudios clínicos del Combofusiv no incluyeron sujetos de 65 años o más para determinar si respondían de forma distinta a los sujetos más jóvenes.

En un estudio de eficacia de fase III en 276 pacientes con dolor suave a moderado luego de una bunionectomía, el Combofusiv proporcionó un mayor alivio del dolor que el placebo o dosis comparables de paracetamol o ibuprofeno por separado.

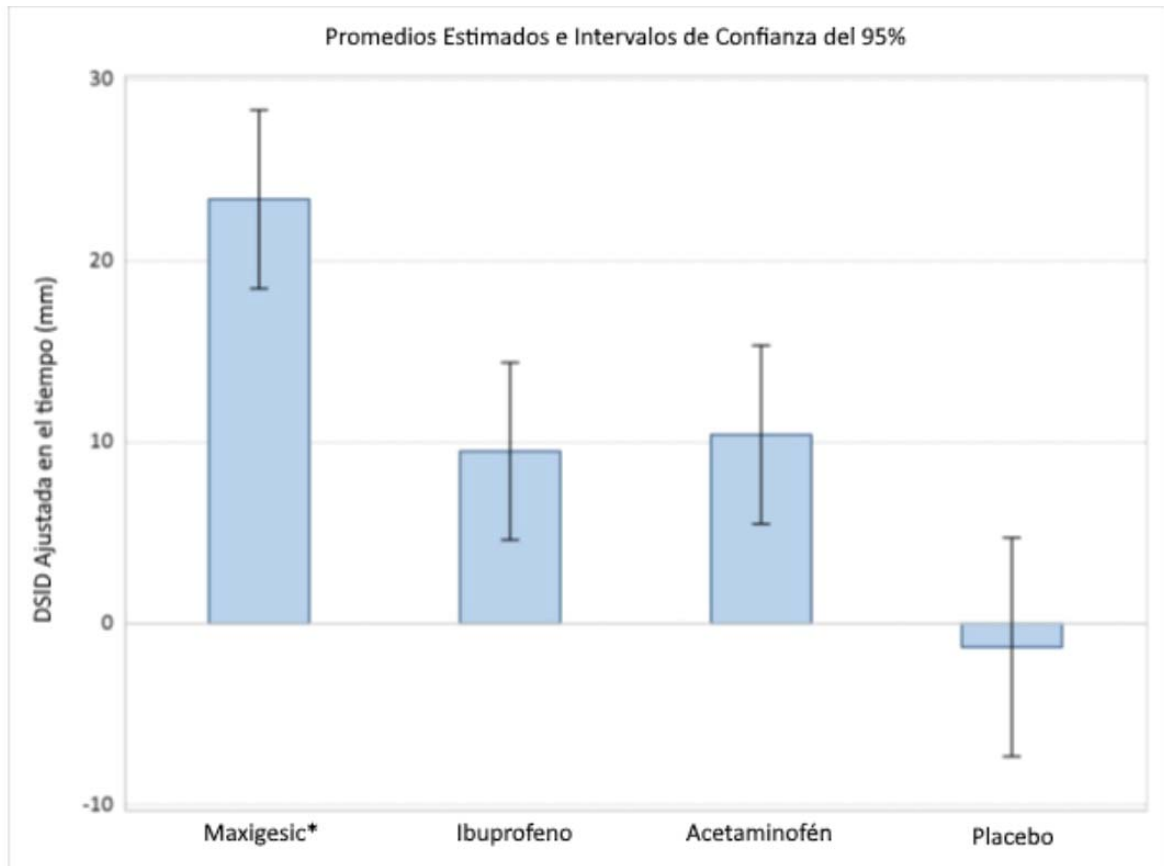
El análisis de la Diferencia Sumada de Intensidad del Dolor (DSID) ajustada en el tiempo de 0-48 horas demostró que el Combofusiv (promedio=23.41, EE=2.50) proporcionó un alivio del dolor más efectivo que el placebo (promedio=-1.30, EE=3.07), el paracetamol (promedio=10.42, EE=2.50) o el ibuprofeno (promedio=9.51, EE=2.49), con un nivel de significancia estadística alto ($p < 0.001$).

Tabla 1: Resumen de DSID ajustada en el tiempo (0-48 horas) por Grupo de Tratamiento

	Combofusiv	Ibuprofeno	Paracetamol	Placebo
	N=75	N=76	N=75	N=50
N	75	76	75	50
Promedio (DE)	23.41 (2.89)	9.51 (2.53)	10.42 (2.49)	-1.30 (2.08)
Mediana	23.10	5.40	3.45	-4.00
Mín.; Máx.	-34.08 ; 74.17	-30.68 ; 79.98	-26.78 ; 65.43	-22.42 ; 47.50
Promedio Estimado (EE)	23.41 (2.50)	9.51 (2.49)	10.42 (2.50)	-1.30 (3.07)
Intervalo de Confianza del 95%	18.48 ; 28.34	4.61 ; 14.40	5.49 ; 15.35	-7.33 ; 4.74
Diferencia Estimada (EE)	-	13.90 (3.53)	12.99 (3.54)	24.71 (3.96)
Intervalo de Confianza del 95%	-	6.95 ; 20.85	6.02 ; 19.96	16.92 ; 32.50
valor p	-	<0.001	<0.001	<0.001

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
COMBOFUSIV SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN**

Figura 1: DSID48 ajustado según el tiempo hasta la primera dosis de medicamento de rescate.



Nota: Acetaminofén = paracetamol

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

El Combofusiv se administra como una perfusión por 15 minutos, y al final de la perfusión se alcanza la concentración plasmática máxima de cada medicamento. Los dos principios activos en el Combofusiv llegan a niveles plasmáticos máximos en el mismo lapso de tiempo y tienen semividas plasmáticas similares (paracetamol 2.39 ± 0.27 horas, ibuprofeno 1.88 ± 0.28 horas).

Los parámetros farmacocinéticos del Combofusiv, determinados por un estudio en 29 voluntarios sanos, se muestran en la Tabla 2.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL COMBOFUSIV SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN

Tabla 2: Parámetros farmacocinéticos promedio (DE) del paracetamol y el ibuprofeno en cada grupo de tratamiento

<i>Paracetamol</i>	Tratamiento (Promedio ± DE)			
	Combofusiv Infusión IV, 15 min	Paracetamol IV Infusión IV, 15 min	Mitad de dosis de Combofusiv Infusión IV, 15 min	Tabletas de Paracetamol/ Ibuprofeno Comprimido oral
C_{max} (ng/mL)	26709.57 ± 5814.74	26236.06 ± 5430.52	12880.39 ± 2553.15	14907.16 ± 6255.10
ABC_{0-t} (ng.h/mL)	37553.97 ± 9816.96	35846.20 ± 8734.15	18327.40 ± 4758.34	34980.80 ± 9430.21
$ABC_{0-\infty}$ (ng.h/mL)	39419.95 ± 10630.63	37651.43 ± 9454.60	19337.01 ± 5146.46	37023.82 ± 10388.31
T_{max} (h)	0.25 (fin de la infusión)	0.25 (fin de la infusión)	0.25 (fin de la infusión)	0.73 ± 0.42
$t_{1/2}$ (h)	2.39 ± 0.27	2.38 ± 0.25	2.44 ± 0.25	2.51 ± 0.33
<i>Ibuprofeno</i>	Combofusiv Infusión IV, 15 min	Ibuprofeno IV Infusión IV, 15 min	Mitad de dosis de Combofusiv Infusión IV, 15 min	Tabletas de Paracetamol/ Ibuprofeno Comprimido oral
C_{max} (ng/mL)	39506.69 ± 6874.06	40292.97 ± 7460.04	20352.05 ± 3090.87	19637.38 ± 5178.29
ABC_{0-t} (ng.h/mL)	73492.69 ± 16509.61	72169.59 ± 15608.70	39642.48 ± 9679.16	70417.75 ± 16260.16
$ABC_{0-\infty}$ (ng.h/mL)	74743.31 ± 17388.69	73410.65 ± 16500.76	40333.88 ± 10240.30	72202.48 ± 17445.46
T_{max} (h)	0.25 (fin de la infusión)	0.25 (fin de la infusión)	0.25 (fin de la infusión)	1.49 ± 0.89
$t_{1/2}$ (h)	1.88 ± 0.28	1.87 ± 0.27	1.88 ± 0.30	1.99 ± 0.36

Nota: Tabletas de Paracetamol/Ibuprofeno = Comprimidos Recubiertos de paracetamol 500 mg/ibuprofeno 150 mg.

Los parámetros farmacocinéticos fueron similares luego de una dosis única de Combofusiv administrada por vía intravenosa o vía oral, excepto que el C_{max} de la formulación intravenosa fue el doble que el de la formulación oral y, como era de esperarse, el T_{max} tras la administración intravenosa se logró mucho más rápido (en 15 minutos) que con la formulación oral.

Distribución

El paracetamol se distribuye en la mayoría de los tejidos corporales. El ibuprofeno está altamente unido (90-99%) a las proteínas plasmáticas.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL COMBOFUSIV SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN

Metabolismo

El paracetamol se metaboliza ampliamente en el hígado y se excreta en la orina, principalmente como un glucurónido inactivo y conjugados de sulfato. Se excreta menos del 5% inalterado. Los metabolitos del paracetamol incluyen un intermediario menor hidroxilado que tiene actividad hepatotóxica. El intermediario activo es detoxificado por la conjugación con glutatión. No obstante, se puede acumular luego de una sobredosis de paracetamol y, si no se trata, tiene el potencial de causar daño hepático severo e incluso irreversible.

El ibuprofeno es metabolizado extensamente a compuestos inactivos en el hígado, principalmente por glucuronidación.

En un estudio clínico de dosis única, se evaluó el efecto del ibuprofeno en el metabolismo oxidativo del paracetamol en voluntarios sanos bajo condiciones de ayuno. Los resultados del estudio indicaron que el ibuprofeno no alteró la cantidad de paracetamol que se sometió a un metabolismo oxidativo, pues la cantidad de paracetamol y sus metabolitos (mercapturato-, cisteína-, glucurónido- y sulfato-paracetamol) fueron similares cuando se administró solo, como paracetamol, o en concomitancia con el ibuprofeno (como combinación fija).

Eliminación

La semivida de eliminación del paracetamol varía entre 1 y 3 horas.

Tanto los metabolitos inactivos y una pequeña cantidad de ibuprofeno inalterado son excretados rápida y completamente por el riñón, con 95% de la dosis administrada eliminada en orina luego de 4 horas de su ingestión. La semivida de eliminación del ibuprofeno está en el rango de 1.9 a 2.2 horas.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios de dosis única y dosis repetidas realizados en ratas, la coadministración de paracetamol e ibuprofeno a una relación que coincide con la del Combofusiv (es decir, a una relación paracetamol-ibuprofeno de 3.3 a 1) y a niveles de dosificación aproximadamente iguales a los que recibirían los pacientes al usar Combofusiv a la dosis máxima recomendada, no aumentó el riesgo de toxicidad GI o renal.

El efecto de dosis intravenosas o perivenosas únicas de Combofusiv en un estudio de irritación local aguda en conejos macho mostró que el Combofusiv tiene poco potencial para producir irritación local cuando se administra por vía intravenosa al nivel de dosificación recomendado. Adicionalmente, cuando se completaba una evaluación de compatibilidad sanguínea *in vitro*, no se observó hemólisis, floculación/precipitación de proteínas plasmáticas o agregación plaquetaria con Combofusiv en comparación con el paracetamol IV o el ibuprofeno IV solos.

Ibuprofeno

La toxicidad subcrónica y crónica del ibuprofeno en experimentos animales se observaron principalmente como lesiones y ulceraciones en el tracto gastrointestinal. Los estudios *in vitro* e *in vivo* no arrojaron evidencia clínicamente relevante de un potencial mutagénico del ibuprofeno. No se encontró evidencia de efectos carcinogénicos del ibuprofeno en estudios con ratas y ratones. El ibuprofeno produjo la inhibición de la ovulación en conejas, así como una perturbación de la implantación en distintas especies animales (conejo, rata, ratón). Los estudios experimentales han demostrado que el ibuprofeno atraviesa la placenta. Para dosis maternalmente tóxicas, se observó un aumento en la incidencia de malformaciones (defectos del septo ventriculares).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
COMBOFUSIV SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN**Paracetamol

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

No hay disponibilidad de estudios convencionales que usen los estándares actualmente aceptados para la evaluación de la toxicidad sobre la reproducción y el desarrollo.

6. DATOS FARMACÉUTICOS**6.1 Lista de excipientes****Según lo autorizado en el registro sanitario****6.2 Incompatibilidades**

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe ser combinado con otros medicamentos.

6.3 Vida útil

2 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Almacenar a menos de 25°C. No refrigerar ni congelar. Conservar en su caja original para protegerlo de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Combofusiv se suministra en viales transparentes de vidrio tipo II de 100 mL cerrados con un tapón de caucho de bromobutilo y una tapa tipo *flip-off* de aluminio, y se acondiciona en un empaque de 10 viales.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Inspeccionar visualmente el Combofusiv en búsqueda de material particulado y decoloración antes de su administración, cuando la solución y el envase lo permitan. La solución no debe ser usada si se observan partículas visiblemente opacas, decoloración u otras partículas extrañas.

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe ser mezclado con otros diluyentes. Si se requiere menos de un vial completo para una dosis única, se deberá infundir la cantidad correcta y eliminar la solución restante (consulte también la sección 4.2).

Combofusiv debe utilizarse en un paciente y solo por una vez. No contiene conservantes antimicrobianos. Cualquier solución no utilizada debe ser eliminada.

REF. RF2176431/24

REG. ISP F-28260/24

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
COMBOFUSIV SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN**

Bajo licencia de Pharma Bavaria Internacional (PBI) Portugal Unipessoal Lda., Viela da Beloura, n° 6, Lj 19, 2710-693 Sintra, Portugal.

Importado por Insuamérica Spa., Av presidente Errazuriz 3176 – of. 401, Las Condes, Santiago, Chile.

Acondicionado por Inversiones Perilogistics Ltda., Obispo Arturo Espinoza Campos 3280, Macul, Santiago, Chile.

Distribuido por Inversiones Perilogistics Ltda., Rodrigo de Araya 1151, Macul, Santiago, Chile.