

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Paracetamol/Ibuprofeno Winadol 500 mg/200 mg comprimidos recubiertos con película

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 500 mg de paracetamol y 200 mg de ibuprofeno.

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos con película.

Comprimidos recubiertos con película de color blanco oblongos, biconvexos, ranurados sólo en una de sus caras con una longitud de 18,5 mm, ancho de 8,4 mm y grosor de 0,2 mm aproximadamente.

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. Paracetamol/Ibuprofeno está especialmente indicado para el dolor que no se ha aliviado con ibuprofeno o paracetamol solo.

Paracetamol/Ibuprofeno está indicado en adultos mayores de 18 años.

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

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

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

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

##### *Adultos*

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

Si la dosis única de un comprimido no controla los síntomas, se puede tomar un máximo de dos comprimidos tres veces al día. El intervalo entre dosis únicas debe ser de al menos seis horas.

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

##### *Edad avanzada*

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

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

#### *Población pediátrica*

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

#### *Insuficiencia renal*

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

#### *Insuficiencia hepática*

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

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

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

#### Forma de administración

Vía oral.

Los comprimidos se deben tomar con agua.

Para minimizar los efectos adversos, los pacientes deben tomar este medicamento con alimentos.

### **4.3. Contraindicaciones**

Este medicamento está contraindicado:

- en pacientes con hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- en pacientes con antecedentes de reacciones de hipersensibilidad (p. ej. broncoespasmo, angioedema, asma, rinitis o urticaria) asociadas con el ácido acetilsalicílico u otros medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).
- en pacientes con úlcera péptica/hemorragia activa o recurrente (dos o más episodios distintos o ulceración o hemorragia comprobada)
- en pacientes con antecedentes de hemorragia o perforación gastrointestinal, relacionados con el tratamiento previo con AINE.
- en pacientes con hemorragia cerebrovascular u otras hemorragias activas.
- en pacientes con insuficiencia hepática grave, enfermedad renal grave o insuficiencia cardíaca grave (clase IV de la NYHA) (ver sección 4.4).
- en pacientes con trastornos hematopoyéticos inexplicables,
- en pacientes con deshidratación severa (causada por vómitos, diarrea o ingesta insuficiente de líquidos),
- en uso concomitante con otros medicamentos que contienen paracetamol: mayor riesgo de efectos adversos graves (ver sección 4.5),
- durante el último trimestre del embarazo por riesgo de cierre prematuro del conducto arterioso fetal con posible hipertensión pulmonar (ver sección 4.6)
- niños y adolescentes menores de 18 años.

#### 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

##### Ibuprofeno

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

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

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

##### *Edad avanzada*

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

Se requiere precaución en pacientes con ciertas condiciones:

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

Muy raramente se observan reacciones de hipersensibilidad aguda grave (p.ej., shock anafiláctico). Ante los primeros signos de una reacción de hipersensibilidad después de tomar/administrar ibuprofeno, se debe interrumpir el tratamiento. Las medidas médicamente requeridas, de acuerdo con los síntomas, se deben iniciar por personal especializado.

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

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

##### *Trastornos respiratorios*

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

##### *Insuficiencia cardiovascular, renal y hepática*

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

El tratamiento se debe interrumpir en aquellos pacientes que desarrollen insuficiencia renal grave (ver sección 4.3)

##### *Episodios cardiovasculares y cerebrovasculares*

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

Los estudios clínicos sugieren que el uso de ibuprofeno, particularmente en dosis altas (2.400 mg al día) puede estar asociado con un pequeño aumento del riesgo de eventos tromboticos arteriales (p.ej, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular). En general, los estudios epidemiológicos no sugieren que las dosis bajas de ibuprofeno (p. ej.,  $\leq 1.200$  mg/día) esten asociadas con un mayor riesgo de eventos tromboticos arteriales.

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

Se debe tener especial consideración antes de iniciar 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 (2.400 mg/día).

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

#### *Hemorragia gastrointestinal, ulceración y perforaciones*

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

El riesgo de hemorragia GI, úlcera o perforación es mayor con dosis crecientes de AINEs en pacientes con antecedentes de úlcera, especialmente si se complica con hemorragia o perforación (ver sección 4.3), y en pacientes de edad avanzada. Estos pacientes deben comenzar el tratamiento con la dosis más baja disponible. Se debe considerar la combinación con agentes protectores (p. ej., misoprostol o inhibidores de la bomba de protones) para estos pacientes y también para pacientes que requieren dosis bajas concomitantes de ácido acetilsalicílico u otros medicamentos que puedan aumentar el riesgo gastrointestinal (ver a continuación y sección 4.5).

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

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

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

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

#### *LES y enfermedad mixta del tejido conjuntivo*

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

#### *Reacciones cutáneas graves*

Muy raramente se han notificado reacciones cutáneas graves, algunas de ellas mortales, como dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, en asociación con el uso de AINEs (ver sección 4.8). Los pacientes parecen estar en mayor riesgo de sufrir estas reacciones al principio

del tratamiento, el inicio de la reacción tiene lugar en la mayoría de los casos dentro del primer mes de tratamiento. Se ha notificado pustulosis exantemática aguda generalizada (PEGA) en relación con productos que contienen ibuprofeno. El uso de este medicamento se debe interrumpir ante la primera aparición de signos y síntomas de reacciones cutáneas graves, como erupción cutánea, lesiones en las mucosas o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

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

#### *Alteraciones de la fertilidad femenina*

Ver sección 4.6

#### *Enmascaramiento de síntomas de infección subyacente*

Ibuprofeno puede enmascarar los síntomas de la infección, lo que puede retrasar el inicio del tratamiento adecuado y empeorar así el resultado de la infección. Esto se ha observado en la neumonía bacteriana adquirida en la comunidad y en las complicaciones bacterianas de la varicela. Cuando se administra Ibuprofeno para el alivio del dolor en relación con una infección, se recomienda controlar la infección. En entornos no hospitalarios, el paciente debe consultar a un médico si los síntomas persisten o empeoran.

#### *Defectos de la coagulación*

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

#### *Dolor de cabeza por abuso de medicamentos*

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

#### *Otras consideraciones*

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

#### Paracetamol

Se recomienda precaución si se administra paracetamol a pacientes con:

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

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

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

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

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

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

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

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

#### *Posibles interferencias de pruebas de laboratorio*

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

#### *Pruebas de orina*

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

#### *Advertencias sobre excipientes:*

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

## **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

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

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

Este medicamento (como cualquier otro medicamento que contengan ibuprofeno y AINEs) se, debe usar con precaución en combinaciones con:

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

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

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

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

#### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Embarazo

No hay experiencia del uso de ibuprofeno/paracetamol 200 mg/500 mg comprimidos recubiertos con película en humanos durante el embarazo.

##### *Por la presencia de Ibuprofeno*

La inhibición de la síntesis de prostaglandinas puede afectar negativamente al embarazo y/o al desarrollo embrionario/fetal. Existen datos de estudios epidemiológicos que sugieren un aumento del riesgo de aborto y de malformación cardíaca 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 cree que el riesgo aumenta con la dosis y la duración del tratamiento. En animales, se ha demostrado que la administración de un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas produce un aumento de las pérdidas antes y después de la implantación y la letalidad embrionofetal. Además, se ha informado un aumento de la incidencia de diversas malformaciones, incluida la cardiovascular, en animales tratados con un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas durante el periodo de organogénesis.

A partir de la semana 20 de embarazo, el uso de ibuprofeno puede provocar oligohidramnios como consecuencia de una disfunción renal fetal. Esto puede ocurrir poco después del inicio del tratamiento y suele ser reversible al suspenderlo. Además, se han notificado casos de constricción del conducto arterioso tras el tratamiento en el segundo trimestre, la mayoría de los cuales se resolvieron después de la interrupción del tratamiento. Por lo tanto, durante el primer y segundo trimestre del embarazo, no se debe administrar ibuprofeno a menos que sea claramente necesario. Si una mujer que intenta concebir o durante el primer y segundo trimestre del embarazo, usa ibuprofeno, la dosis se debe mantener lo más bajas posible y la duración del tratamiento debe ser lo más breve posible. Tras la exposición al ibuprofeno durante varios días a partir de la semana gestacional 20, debe considerarse la monitorización prenatal para detectar oligohidramnios y constricción del conducto arterioso. Si se detecta oligohidramnios o constricción del conducto arterioso, se debe suspender ibuprofeno.

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

- Toxicidad cardiopulmonar (constricción/ cierre prematuro del conducto arterioso e hipertensión pulmonar);
- Disfunción renal (véase más arriba);

A la madre y el recién nacido, al final del embarazo, para:

- Posible prolongación del tiempo de sangrado, un efecto antiagregante que puede ocurrir incluso a dosis muy bajas
- Inhibición de las contracciones uterinas que provocan un trabajo de parto retrasado o prolongado.

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

#### *Por la presencia de paracetamol*

Una gran cantidad de datos sobre mujeres embarazadas no indican malformaciones congénitas ni toxicidad para el feto/neonato. Los estudios epidemiológicos sobre el neurodesarrollo en niños expuestos a paracetamol en el útero muestran resultados no concluyentes. Si es clínicamente necesario, paracetamol se puede usar durante el embarazo pero deberá utilizarse la dosis eficaz más baja durante el menor tiempo posible y con la frecuencia mas baja posible.

#### Lactancia

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

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

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

#### Fertilidad

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

### **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de paracetamol/ibuprofeno sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Los efectos indeseables como mareos, somnolencia, fatiga y alteraciones visuales son posibles después de tomar AINEs. Los pacientes que experimenten estas reacciones adversas no deben conducir ni utilizar maquinas.

#### 4.8. Reacciones adversas

Los ensayos clínicos con ibuprofeno/paracetamol no han indicado otros efectos adversos indeseables distintos de paracetamol o ibuprofeno solos.

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

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

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

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

##### Lista tabulada de reacciones adversas

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

<b>Clasificación de órganos y sistemas</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Reacciones adversas</b>
<b>Infecciones e infestaciones</b>	Muy raros	Exacerbación de la inflamación relacionada con la infección (p.ej., desarrollo de fascitis necrosante); Infecciones graves de la piel y complicaciones de los tejidos blandos durante una infección por varicela (en casos excepcionales)
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	Muy raros	Trastornos hematopoyéticos <sup>1</sup>
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	Poco frecuentes	Se han notificado reacciones de hipersensibilidad <sup>2</sup> . Estos pueden consistir en reacciones alérgicas no específicas y anafilaxia.  Urticaria y prurito
	Muy raros	Reacciones severas de hipersensibilidad. Los síntomas pueden incluir: hinchazón de la cara, lengua y laringe, disnea, taquicardia, hipotensión (anafilaxia, angioedema o shock severo) <sup>2</sup>
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	Muy Raros	Confusión, depresión, reacciones psicóticas, alucinaciones
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Pocos frecuentes	Dolor de cabeza, mareos, insomnio, agitación, irritabilidad, cansancio
	Raros	Parestesia, anomalías del sueño
	Muy raros	Meningitis aséptica <sup>3</sup> , neuritis óptica, somnolencia
<b>Trastornos oculares</b>	Muy raros	Alteración visual. Cualquier paciente con molestias en los ojos se debe someter a un examen oftalmológico.
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>	Muy raros	Tinnitus, vértigo, pérdida de la audición
<b>Trastornos cardíacos</b>	Frecuentes	Edema
	Muy raros	Insuficiencia cardíaca, palpitaciones, infarto de miocardio Síndrome de Kounis
	No conocida	
<b>Trastornos vasculares</b>	Muy raros	Hipertensión, vasculitis
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	Muy raros	Reactividad del tracto respiratorio incluyendo: asma, exacerbación del asma, broncoespasmo, disnea <sup>2</sup>
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Frecuentes	Molestias gastrointestinales como dolor abdominal, vómitos, diarrea, dispepsia,

	Poco frecuentes	náuseas, flatulencia, estreñimiento, acidez estomacal y pérdidas de sangre gastrointestinales leves que pueden causar anemia en casos excepcionales
	Muy raros	Úlceras gastrointestinales, potencialmente con sangrado y perforación o hemorragia gastrointestinal, melena, hematemesis <sup>4</sup> , estomatitis ulcerosa, exacerbación de colitis y enfermedad de Crohn <sup>5</sup> , gastritis
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	Muy raros	Disfunción hepática, daño hepático, particularmente en tratamiento a largo plazo, insuficiencia hepática, hepatitis aguda, ictericia <sup>6</sup>
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	Frecuentes	Hiperhidrosis
	Poco frecuentes	Varias erupciones en la piel <sup>2</sup>
	Muy raros	Reacciones cutáneas graves Reacciones ampollosas, incluido el síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, necrólisis epidérmica tóxica <sup>2</sup> , dermatosis exfoliativas, púrpura, alopecia
	No conocidas	Reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome DRESS), pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA), reacciones de fotosensibilidad
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	Raros	Daño al tejido renal (necrosis papilar)
	Muy raros	Nefrotoxicidad en varias formas, incluyendo nefritis intersticial, síndrome nefrótico, insuficiencia renal aguda y crónica
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administracion</b>	Muy raros	Fatiga, malestar
<b>Exploraciones complementarias</b>	Frecuentes	Aumento de alanina aminotransferasa, aumento de gamma-glutamilttransferasa, pruebas de función hepática anormales con paracetamol Aumento de la creatinina en sangre, aumento de la urea en sangre

	Poco frecuentes	Aumento de la aspartato aminotransferasa, aumento de la fosfatasa alcalina en sangre, aumento de la creatina fosfoquinasa en sangre, disminución de la hemoglobina, aumento del recuento de plaquetas
	Raros	Concentraciones elevadas de ácido úrico en la sangre
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuencia no conocida	Acidosis metabólica con déficit aniónico elevado <sup>7</sup>

De  
scr  
ipc  
ión  
de  
las  
rea  
cci  
on  
es  
ad

versas seleccionadas:

<sup>1</sup>Los ejemplos incluyen granulocitosis, anemia, anemia aplásica, anemia hemolítica, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia y pancitopenia.

Los primeros síntomas son: fiebre, dolor de garganta, úlceras superficiales en boca, síntomas gripales, debilidad extrema, hemorragias y hematomas, hemorragias nasales de etiología desconocida.

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

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

<sup>4</sup>A veces mortal, particularmente en pacientes de edad avanzada

<sup>5</sup>Ver sección 4.4.

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

<sup>7</sup>Acidosis metabólica con desequilibrio aniónico alto

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

**4.9. Sobredosis**

Ibuprofeno

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

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

### *Síntomas*

Los síntomas de sobredosis pueden incluir náuseas, vómitos, dolor abdominal o, más raramente, diarrea. También son posibles nistagmo, visión borrosa, tinnitus, dolor de cabeza y hemorragia gastrointestinal. En intoxicaciones más graves, se observa toxicidad en el sistema nervioso central, manifestándose como vértigo, mareos, somnolencia, ocasionalmente excitación y desorientación o coma. Ocasionalmente, los pacientes desarrollan convulsiones. En intoxicaciones graves se puede producir acidosis metabólica y prolongarse el tiempo de protrombina/INR, probablemente debido a la interferencia con las acciones de los factores de coagulación circulantes. La insuficiencia renal aguda y el daño hepático pueden ocurrir si hay una coincidencia de deshidratación. La exacerbación del asma es posible en los asmáticos.

### *Manejo de sobredosis*

La gestión debe ser sintomático y de apoyo e incluir el mantenimiento de una vía aérea despejada y el control de los signos vitales y cardíacos hasta que se estabilice. Se debe considerar la administración oral de carbón activado si el paciente se presenta dentro de 1 hora de la ingestión de una cantidad potencialmente tóxica. En caso de convulsiones frecuentes o persistentes, éstas deben ser tratadas con diazepam o lorazepam por vía intravenosa. En pacientes con asma se administrarán fármacos broncodilatadores.

### Paracetamol

El daño hepático es posible en adultos que han tomado 10 g (equivalente a 20 comprimidos) o más de paracetamol. La ingestión de 5 g (equivalente a 10 comprimidos) o más de paracetamol puede conducir a daño hepático si el paciente tiene uno o más de los siguientes factores de riesgo:

- a. Está en tratamiento a largo plazo con carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, primidona, rifampicina, Hierba de San Juan u otros fármacos inductores de enzimas hepáticas.
- b. Consumidores regularmente de alcohol que superen los límites admisibles.
- c. Es probable que se agote el glutatión, p. ej., trastornos alimenticios, fibrosis quística, infección por VIH, ayunos severos, caquexia

### *Síntomas*

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 ingesta a medida que las pruebas de función hepática se vuelven anormales. Pueden producirse anomalías del metabolismo de la glucosa y acidosis metabólica. En casos de intoxicación grave, la insuficiencia hepática puede desencadenar encefalopatía, hemorragia, hipoglucemia, edema cerebral y la muerte. Incluso si el paciente no presenta síntomas de daño hepático grave, puede producirse una insuficiencia renal aguda con necrosis tubular aguda, cuyos síntomas son dolor en la zona lumbar, hematuria y proteinuria. Se han informado arritmias cardíacas y pancreatitis.

### *Manejo de sobredosis*

En casos de sobredosis de paracetamol han de tomarse medidas urgentes. El paciente debe ser llevado rápidamente al servicio de urgencias para una atención médica inmediata, aunque no haya síntomas iniciales importantes. Los síntomas pueden limitarse a náuseas o vómitos y pueden no reflejar la gravedad de la sobredosis o el riesgo de daño a los órganos. El manejo debe estar de acuerdo con las pautas de tratamiento establecidas.

Se debe considerar el tratamiento con carbón activado si la sobredosis ha ocurrido en un margen de 1 hora. La concentración plasmática de paracetamol se debe medir 4 horas o más tarde después de la ingestión (las concentraciones anteriores no son fiables).

Sin embargo, el tratamiento con N-acetilcisteína puede usarse hasta 24 horas después de la ingestión de paracetamol, no obstante, los mejores resultados de esta terapia se consiguen hasta 8 horas después de la ingestión. La eficacia del antídoto disminuye drásticamente después de este tiempo.

Si es necesario, el paciente debe recibir N-acetilcisteína intravenosa, de acuerdo con el esquema de dosis establecido. Si no se producen vómitos, la metionina oral puede ser una alternativa adecuada para áreas remotas, fuera del hospital.

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

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: paracetamol, combinaciones salvo los psicolépticos, código ATC: N02BE51

#### Mecanismo de acción

Las propiedades farmacológicas del ibuprofeno y del paracetamol son distintas desde el punto de vista de la zona y la forma de actuación. Estas formas de actuación complementarias son sinérgicas, lo que da como resultado un mayor efecto analgésico y antipirético que las sustancias activas individuales utilizadas por separado.

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.

#### Efectos farmacodinámicos

Los efectos antipiréticos del ibuprofeno se producen por la inhibición central de las prostaglandinas en el hipotálamo.

El ibuprofeno inhibe de forma reversible la agregación plaquetaria. En humanos, el ibuprofeno reduce el dolor inflamatorio, la hinchazón y la fiebre.

Datos experimentales sugieren que ibuprofeno puede inhibir de forma competitiva el efecto de dosis bajas de ácido acetilsalicílico sobre la agregación plaquetaria cuando se administran de forma concomitante. Algunos estudios farmacodinámicos mostraron que cuando se toman dosis únicas de ibuprofeno 400 mg en las 8 h anteriores o en los 30 minutos posteriores a la administración de ácido acetilsalicílico de liberación inmediata (81 mg), se redujo el efecto del ácido acetilsalicílico sobre la formación de tromboxano o la agregación plaquetaria. Aunque hay ciertas dudas respecto a la extrapolación de estos datos a la situación clínica, la posibilidad de que el uso habitual a largo plazo de ibuprofeno pueda reducir el efecto cardioprotector de dosis bajas de ácido acetilsalicílico no puede excluirse. No se considera probable ningún efecto clínicamente relevante con el uso ocasional del ibuprofeno (ver sección 4.5).

#### Eficacia clínica y seguridad

La eficacia clínica de la combinación de ibuprofeno 200 mg/paracetamol 500 mg fue investigada en estudios de dolor crónico y agudo

En un ensayo clínico randomizado, doble ciego, controlado con placebo, 735 pacientes con dolor tras una cirugía dental fueron tratados bien con ½, 1 o 2 comprimidos del producto combinado, o monoterapia con paracetamol o ibuprofeno, o placebo

- Se evaluó la eficacia de una dosis única con SPRID 0-8 (diferencia en la suma del alivio del dolor y de la intensidad de 0 a 8 horas). Los resultados indican que una dosis única de 1 comprimido de esta combinación fue más efectiva que el placebo, 500 y 1.000 mg de paracetamol ( $p < 0,0001$ ) y 200 mg de ibuprofeno ( $p = 0,0001$ ). De igual forma, una única dosis de 2 comprimidos de esta combinación fue más efectiva que el placebo, 1.000 mg de paracetamol ( $p < 0,0001$ ) y 400 mg de ibuprofeno ( $p = 0,0221$ ). La

dosis de 1 comprimido de esta combinación fue más efectiva que la dosis de medio comprimido ( $p=0,0189$ ), pero no hubieron diferencias estadísticamente significativas con la dosis de 2 comprimidos del medicamento combinado.

- Se evaluó la eficacia de dosis múltiples del medicamento combinado (tomadas con al menos 8 horas de diferencia) como el ‘número de 24 horas completas con  $\leq 1$  medicación de rescate’ (0, 1, 2, 3 periodos) a las 72 horas tras la cirugía en pacientes con el bienestar de los pacientes de al menos “bueno”. Los resultados indican que dosis múltiples (1/2, 1 y 2 comprimidos) del medicamento combinado fueron más efectivas que el placebo (todos  $p<0,0001$ ).

En un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con tratamiento activo, 892 pacientes con dolor crónico de rodilla fueron tratados con una dosis de 1 o 2 comprimidos del medicamento combinado, o 1.000 mg de paracetamol o 400 mg de ibuprofeno en monoterapia durante 13 semanas (TID).

- La eficacia a corto plazo fue valorada con la subescala WOMAC (0-100 mm VAS) para el dolor a los 10 días. Los resultados muestran que dos comprimidos (pero no un único comprimido) de la combinación fueron más eficaces que 1.000 mg de paracetamol (-5.3 [-8.5, -2.1];  $p=0.0012$ ), pero dos comprimidos no difieren significativamente de 400 mg de ibuprofeno.
- La eficacia a largo plazo fue valorada a la semana 13 como ‘satisfacción de los pacientes con la medicación en estudio’ (escala de 5 puntos Likert, siendo 1 excelente y 5 inaceptable). Los resultados muestran que los pacientes tratados a largo plazo estaban más satisfechos con el medicamento combinado (1 y 2 comprimidos) comparado con 1.000 mg de paracetamol (-0.28 [-0.51, -0.05],  $p=0.0152$  y -0.43 [-0.66, -0.20],  $p=0.0002$ , resp.), pero no comparado con 400 mg de ibuprofeno.

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

### Ibuprofeno

#### *Absorción*

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

#### *Biotransformación y eliminación*

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

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

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

### Paracetamol

#### *Absorción*

Paracetamol se absorbe fácilmente en el tracto gastrointestinal. La unión a proteínas plasmáticas es insignificante a las concentraciones terapéuticas habituales, aunque depende de la dosis. Los niveles plasmáticos máximos de paracetamol a partir de comprimidos de 500 mg/200 mg de paracetamol/ibuprofeno se alcanzan 30 minutos después de la ingestión con el estómago vacío. Los

valores medios de AUC y C<sub>max</sub> en plasma para paracetamol fueron de 27,157 µg·h/ml y 8,969 µg/ml, respectivamente. Cuando los comprimidos de paracetamol/ibuprofeno de 500 mg/200 mg se tomaron con alimentos, los niveles plasmáticos máximos de paracetamol fueron de 5,762 µg/ml y se produjeron a la hora. El valor de AUC fue de 23,555 µg h/ml.

#### *Biotransformación y eliminación*

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

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

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

#### Combinación de ibuprofeno y paracetamol

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

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

### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

El perfil de seguridad toxicológica de ibuprofeno y paracetamol se ha establecido en experimentos con animales y en humanos a partir de una amplia experiencia clínica. No hay nuevos datos preclínicos de relevancia para el prescriptor que sean adicionales a los datos ya presentados en esta ficha técnica.

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

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

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

#### **Núcleo del comprimido:**

Almidón pregelatinizado

Povidona

Ácido esteárico

Crospovidona

Croscarmelosa sódica

Celulosa microcristalina

Sílice coloidal anhidra

Estearato de magnesio

#### **Recubrimiento:**

Poli (alcohol vínlico)  
Dióxido de titanio (E-171)  
Macrogol 4000  
Talco  
Polisorbato 80

## **6.2. Incompatibilidades**

No procede

## **6.3. Periodo de validez**

24 meses

## **6.4. Precauciones especiales de conservación**

No conservar a temperatura superior a 30°C.

## **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Cada envase contiene 10 ó 20 comprimidos recubiertos con película acondicionados en blísteres de PVC/ PVDC/ Aluminio 20 µm o PVC/ PVDC/ Aluminio 30 µm.

## **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**

Nutra Essential OTC, S.L  
C/ La Granja, 1, 3ª planta  
28108, Alcobendas (Madrid)  
España

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

87955

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

Fecha de la primera autorización: 06/julio/2022

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

02/2025

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