

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Voltaduo 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 gris, de forma ovalada, con brillo. Tamaño del comprimido recubierto con película: longitud: 18,9-19,4 mm, ancho: 8,9-9,3 mm.

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

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 (3.000 mg de paracetamol, 1.200 mg de ibuprofeno) 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 menor tiempo 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 de ulceración o hemorragia comprobada),
- en pacientes con ulceración/perforación o hemorragia gastrointestinal o antecedentes de los mismos, incluyendo los asociados con los AINE. En pacientes con hemorragia cerebrovascular u otras hemorragias activas,
- en pacientes con hemorragia cerebrovascular u otra hemorragia activa,
- en pacientes con insuficiencia hepática grave, insuficiencia 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 debido al riesgo de constricción/cierre prematuro del conducto arterioso fetal con posible hipertensión pulmonar y trastornos de la función renal (ver sección 4.6)
- niños y adolescentes menores de 18 años.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

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.

Ibuprofeno:

Las reacciones adversas pueden minimizarse 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/analgésicos-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)

Efectos 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/día), puede estar asociado con un pequeño aumento del riesgo de eventos trombóticos arteriales (p. ej., infarto de miocardio o accidente cerebrovascular). En general, los estudios epidemiológicos no sugieren que las dosis bajas de ibuprofeno (p. ej., ≤ 1.200 mg/día) estén asociadas a un mayor riesgo de eventos trombóticos 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 deben evitar las dosis altas (2.400 mg/día).

Se debe tener especial consideración antes de iniciar un tratamiento a largo plazo en pacientes con factores de riesgo de eventos cardiovasculares (p. ej., hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, tabaquismo), especialmente si se requieren 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 perforación

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

El riesgo de hemorragia GI, ulceración 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 terapia combinada 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 4.5).

Los pacientes con antecedentes de toxicidad GI, en particular los pacientes de edad avanzada, deben informar de cualquier síntoma abdominal inusual (especialmente sangrado 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 warfarina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o agentes antiplaquetarios como el ácido acetilsalicílico (ver sección 4.5).

Cuando se presente hemorragia gastrointestinal 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 pueden exacerbarse (ver sección 4.8).

LES y enfermedad mixta del tejido conjuntivo

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

Reacciones cutáneas adversas graves (RCAG)

Se han notificado reacciones cutáneas adversas graves (RCAG) incluidos la dermatitis exfoliativa, el eritema multiforme, el síndrome de Stevens-Johnson (SJS), la necrólisis epidérmica tóxica (NET), la reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome DRESS) y la pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA), que pueden poner en peligro la vida o ser mortales, en relación con el uso de ibuprofeno (ver sección 4.8). La mayoría de estas reacciones se produjeron durante el primer mes de tratamiento de ibuprofeno.

Si aparecen signos y síntomas indicativos de estas reacciones se debe retirar inmediatamente el ibuprofeno y considerar un tratamiento alternativo (según proceda).

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 infecciones subyacentes:

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 aliviar el 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.

Sodio

Este producto contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) 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 o con cualquier 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 contenga paracetamol) debe usarse con precaución en combinación con:

- Cloranfenicol: aumento de la concentración plasmática de cloranfenicol.
- Colestiramina: La velocidad de absorción del paracetamol se ve reducida por la colestiramina. Por lo tanto, la colestiramina no debe tomarse 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., propanetelina, antidepresivos con propiedades anticolinérgicas y analgésicos narcóticos.
- Warfarina/anticoagulantes: el efecto anticoagulante de warfarina y otras cumarinas puede verse 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, se debe considerar una reducción de 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: Se debe tener precaución cuando se utiliza paracetamol de forma concomitante con flucloxacilina, ya que la administración concurrente 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)

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

- Anticoagulantes: los AINEs pueden potenciar los efectos de los anticoagulantes, como warfarina (ver sección 4.4).
- Antihipertensivos (inhibidores 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 ciclooxigenasa puede provocar un mayor deterioro de la función renal, incluyendo una posible insuficiencia renal aguda, que suele ser reversible. Estas interacciones deben considerarse en pacientes que toman un coxib concomitantemente con inhibidores de la ECA o antagonistas de la angiotensina II. Por lo tanto, la combinación debe administrarse 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 a 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.
- Tacrólimus: posible aumento del riesgo de nefrotoxicidad cuando los AINEs se administran con tacrólimus.
- Zidovudina: mayor riesgo de toxicidad hematológica con los AINEs que se administran 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 sulfinpirazona: los medicamentos que contienen probenecid o sulfinpirazona 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.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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

Por la presencia de paracetamol

Una gran cantidad de datos en mujeres embarazadas indican la ausencia de toxicidad fetal/neonatal o malformaciones congénitas. Los estudios epidemiológicos sobre el desarrollo neurológico de niños expuestos a paracetamol en el útero muestran resultados no concluyentes. Si es clínicamente necesario, puede utilizarse paracetamol durante el embarazo, pero debe usarse a la dosis mínima eficaz durante el menor tiempo posible y con la menor frecuencia posible.

Por la presencia de ibuprofeno

La inhibición de la síntesis de prostaglandinas puede afectar negativamente al embarazo y/o al desarrollo embrionario/fetal. Los datos de estudios epidemiológicos sugieren un mayor riesgo de aborto espontáneo y de malformación cardíaca y gastrosquisis después del uso de un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas al principio del embarazo. El riesgo absoluto de malformación cardiovascular se incrementó 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 embriofetal. Además, se ha informado un aumento de la incidencia de diversas malformaciones, incluidas las cardiovasculares, en animales que recibieron un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas durante el período organogénico.

A partir de la semana 20 de embarazo, el uso de ibuprofeno puede causar oligohidramnios como resultado de una disfunción renal fetal. Esto puede ocurrir poco después del inicio del tratamiento y generalmente es reversible al suspenderlo. Además, ha habido informes de constricción del conducto arterioso después del 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 debe mantenerse lo más baja 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)
- trastornos de la función renal (ver arriba).

A la madre y el neonato, 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, el ibuprofeno está contraindicado durante el tercer trimestre del embarazo (ver sección 4.3).

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. Esto es reversible al suspender el tratamiento. 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 maquinaria.

4.8. Reacciones adversas

Los ensayos clínicos con paracetamol/ibuprofeno no han indicado otros efectos indeseables distintos de los 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 cardiaca 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 según la clasificación por órganos y sistemas y sus frecuencias. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia los acontecimientos adversos se presentan en orden de gravedad decreciente.

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Muy raras	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)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy raras	Trastornos hematopoyéticos ¹
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Se han notificado reacciones de hipersensibilidad ² . Estos pueden consistir en reacciones alérgicas no específicas y anafilaxia. Urticaria y prurito ²
	Muy raras	Reacciones de hipersensibilidad graves. Los síntomas pueden incluir hinchazón de la cara, la lengua y la garganta, dificultad respiratoria, taquicardia, hipotensión (reacción anafiláctica, angioedema o shock grave) ²

Trastornos psiquiátricos	Muy raras	Confusión, depresión, reacciones psicóticas y alucinaciones
Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuentes	Cefalea, mareos, insomnio, agitación, irritabilidad y cansancio.
	Raras	Parestesia y anomalías del sueño
	Muy raras	Meningitis aséptica ³ , neuritis óptica y somnolencia.
Trastornos oculares	Muy raras	Alteraciones visuales Cualquier paciente con molestias en los ojos se debe someter a un examen oftalmológico
Trastornos del oído y del oído interno	Muy raras	Acúfenos, vértigo, pérdida de audición
Trastornos cardíacos	Frecuentes	Edema ⁴
	Muy raras	Insuficiencia cardíaca, palpitaciones, infarto de miocardio
	No conocida	Síndrome de Kounis
Trastornos vasculares	Muy raras	Hipertensión ⁴ , vasculitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy raras	Reactividad de las vías respiratorias, como asma, exacerbación del asma, broncoespasmo y disnea ²
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Dolor abdominal, diarrea, vómitos, dispepsia, náuseas, flatulencia, estreñimiento, acidez estomacal y pérdidas leves de sangre gastrointestinal que pueden causar anemia en casos excepcionales.
	Poco frecuentes	Úlceras pépticas, potencialmente con hemorragias o perforaciones gastrointestinales, melena, hematemesis ⁴ , estomatitis ulcerosa, exacerbación de la colitis y de la enfermedad de Crohn ⁵ , gastritis. Esofagitis, pancreatitis, formación de estructuras diafragmáticas intestinales.
Trastornos del metabolismo y la nutrición	No conocida	Acidosis metabólica con déficit aniónico elevado ⁷
Trastornos hepatobiliares	Muy raras	Disfunción hepática, daño hepático, particularmente en tratamiento a largo plazo, insuficiencia hepática, hepatitis aguda, ictericia ⁶
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Hiperhidrosis
	Poco frecuentes	Diversas erupciones cutáneas ²
	Muy raras	Reacciones cutáneas adversas graves (RCAG) (incluido el eritema multiforme, la dermatitis exfoliativa, el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis ² epidérmica tóxica).
	No conocida	Reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome DRESS). Pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA)

		Reacciones de fotosensibilidad.
Trastornos renales y urinarios	Raras	Daño al tejido renal (necrosis papilar)
	Muy raras	Distintas formas de síntomas de efectos nefrotóxicos, incluidos el síndrome nefrótico, la nefritis intersticial o una insuficiencia renal aguda o crónica
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy raras	Cansancio y malestar general.
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la gamma-glutamyltransferasa y alteraciones de los parámetros hepáticos tras la administración de paracetamol. Aumento del nivel de creatinina en el plasma sanguíneo, así como de urea en la sangre.
	Poco frecuentes	Aumento de la aspartato aminotransferasa, aumento de la fosfatasa alcalina en la sangre, aumento de la creatinina-fosfoquinasa en la sangre, disminución de la concentración de la hemoglobina y aumento del recuento plaquetario.
	Raras	Concentraciones elevadas de ácido úrico en la sangre

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

¹ Los ejemplos incluyen agranulocitosis, anemia, anemia aplásica, anemia hemolítica, leucopenia, neutropenia, pancitopenia y trombocitopenia.

Los primeros síntomas son fiebre, dolor de garganta, úlceras superficiales en la boca, síntomas parecidos a los de la gripe, agotamiento severo, sangrado y hematomas inexplicables y hemorragia nasal.

² Se han informado reacciones de hipersensibilidad. Estos pueden consistir en (a) reacciones alérgicas no específicas y anafilaxia, (b) actividad del tracto respiratorio, p. ej. asma, asma agravada, broncoespasmo o disnea, o (c) diversas reacciones cutáneas, incluidas erupciones cutáneas de diversos tipos, p. ej. prurito, urticaria, púrpura, angioedema y, más raramente, dermatosis exfoliativas y ampollas (incluida la necrólisis epidérmica tóxica, el síndrome de Stevens-Johnson y eritema multiforme).

³ El mecanismo patogénico de la meningitis aséptica inducida por medicamentos no se comprende completamente. 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 suspensión del medicamento). 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. observado (ver sección 4.4).

⁴ A veces mortal, particularmente en los pacientes de edad avanzada.

⁵ Ver la sección 4.4.

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

⁷ 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

4.9. Sobredosis

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 provocar daño hepático si el paciente presenta uno o más de los siguientes factores de riesgo:

- Está en tratamiento a largo plazo con carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, primidona, rifampicina, hierba de San Juan u otros fármacos que inducen las enzimas hepáticas.
- Consume regularmente alcohol en exceso de las cantidades recomendadas.
- Es probable que se agote el glutatión, p. ej., trastornos alimentarios, fibrosis quística, infección por VIH, inanición, caquexia.

Síntomas

Los síntomas de sobredosis de paracetamol en las primeras 24 horas incluyen palidez, náuseas, vómitos, anorexia y dolor abdominal. El daño hepático puede hacerse evidente entre 12 y 48 horas después de la ingestión, ya que las pruebas de función hepática se vuelven anormales. Pueden ocurrir anomalías en el metabolismo de la glucosa y acidosis metabólica. En intoxicaciones graves, la insuficiencia hepática puede progresar a encefalopatía, hemorragia, hipoglucemia, edema cerebral y muerte. Puede desarrollarse insuficiencia renal aguda con necrosis tubular aguda, fuertemente sugerida por dolor lumbar, hematuria y proteinuria, incluso en ausencia de daño hepático grave. Se han informado arritmias cardíacas y pancreatitis.

Manejo de sobredosis

El tratamiento inmediato es esencial en el manejo de la sobredosis de paracetamol. A pesar de la falta de síntomas tempranos significativos, los pacientes deben ser derivados al hospital con urgencia para recibir atención médica inmediata. 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 se ha tomado en un margen de 1 hora. La concentración plasmática de paracetamol debe medirse 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; el máximo efecto protector se obtiene 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 programa de dosificación 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.

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.

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. El uso prolongado a dosis más altas de las recomendadas, o la sobredosis, pueden dar lugar a acidosis tubular e hipokalemia. 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 puede producirse acidosis metabólica y prolongarse el tiempo de protrombina/INR, probablemente debido a la interferencia con las acciones de los factores de coagulación circulantes. Puede ocurrir insuficiencia renal aguda y daño hepático si hay una deshidratación coincidente. 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. Si las convulsiones son frecuentes o prolongadas, deben tratarse con diazepam o lorazepam por vía intravenosa. Se deben administrar broncodilatadores para el asma.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: paracetamol, combinaciones salvo los psicodélicos

Código ATC: N02BE51

Mecanismo de acción

Las acciones farmacológicas de ibuprofeno y paracetamol difieren en su sitio y modo de acción. Estos modos de acción complementarios son sinérgicos, lo que da como resultado una mayor antinocicepción y antipirexia que los activos individuales solos.

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.

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.

Farmacodinámica

Los efectos antipiréticos de ibuprofeno se producen por la inhibición central de las prostaglandinas en el hipotálamo. Ibuprofeno inhibe reversiblemente la agregación plaquetaria. En humanos, ibuprofeno reduce el dolor inflamatorio, la hinchazón y la fiebre.

Los datos experimentales sugieren que ibuprofeno puede inhibir competitivamente el efecto de dosis bajas de ácido acetilsalicílico sobre la agregación plaquetaria cuando se administran de forma concomitante. Algunos estudios farmacodinámicos muestran que cuando se tomaron dosis únicas de ibuprofeno de 400 mg dentro de las 8 horas anteriores o dentro de los 30 minutos posteriores a la administración de ácido acetilsalicílico de liberación inmediata (81 mg), se produjo una disminución del efecto del ácido acetilsalicílico sobre la formación de tromboxano o la agregación plaquetaria. Aunque existen dudas con respecto a la extrapolación de estos datos a la situación clínica, no se puede excluir la posibilidad de que el uso regular y a largo plazo de ibuprofeno pueda reducir el efecto cardioprotector del ácido acetilsalicílico a dosis bajas. No se considera probable ningún efecto clínicamente relevante con el uso ocasional de ibuprofeno (ver sección 4.5).

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia clínica del medicamento combinado de ibuprofeno 200 mg/paracetamol 500 mg se investigó en estudios de dolor agudo y crónico.

En un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, 735 pacientes con dolor dental postoperatorio fueron tratados con $\frac{1}{2}$, 1 ó 2 comprimidos del medicamento combinado, o monoterapia con paracetamol o ibuprofeno, o placebo.

- La eficacia de una dosis única se evaluó con el SPRID 0-8 (diferencia en la suma del alivio del dolor y la intensidad del dolor de 0 a 8 horas). Los resultados indican que una dosis única de 1 comprimido de la combinación fue más eficaz que el placebo, 500 y 1000 mg de paracetamol ($p < 0,0001$) y 200 mg de ibuprofeno ($p = 0,0001$). Del mismo modo, una dosis única de 2 comprimidos de la combinación fue más eficaz que el placebo, 1000 mg de paracetamol ($p < 0,0001$) y 400 mg de ibuprofeno ($p = 0,0221$). Un comprimido del producto combinado fue más efectiva que $\frac{1}{2}$ comprimido ($p = 0,0189$), pero no difirió significativamente de 2 comprimidos del producto combinado.
- La eficacia de dosis múltiples del producto combinado (tomadas con al menos 8 horas de diferencia) se evaluó como el 'número de 24 horas completas con ≤ 1 medicamento de rescate' (0, 1, 2, 3 períodos) 72 horas después de la cirugía, con el bienestar de los pacientes de al menos 'bueno'. Los resultados indican que las dosis múltiples del medicamento combinado ($\frac{1}{2}$, 1 y 2 comprimidos) fueron más eficaces que el placebo (todas $p < 0,0001$).

En un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, con control activo, 892 pacientes con dolor crónico de rodilla fueron tratados con 1 o 2 comprimidos del producto combinado, o 1000 mg de paracetamol o 400 mg de ibuprofeno en monoterapia durante 13 semanas (TID).

- La eficacia a corto plazo se evaluó con la subescala WOMAC para el dolor (0-100 mm VAS) en el día 10. Los resultados indican que dos comprimidos (no 1 comprimido) de la combinación fueron más efectivas que 1000 mg de paracetamol (-5.3 [-8.5, -2.1]; $p = 0,0012$), pero dos comprimidos no difirieron significativamente de 400 mg de ibuprofeno.
- La eficacia a largo plazo se evaluó en la semana 13 como la satisfacción de los pacientes con el medicamento del estudio (Likert de 5 puntos; 1 = excelente, 5 = inaceptable).
- Los resultados indican que a largo plazo los pacientes estaban más satisfechos con la combinación (1 y 2 comprimidos) en comparación con 1000 mg de paracetamol (-0,28 [-0,51, -0,05], $p = 0,0152$ y -0,43 [-0,66, -0,20], $p = 0,0002$, resp.), 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 µg·h/ml y 17,537 µg/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 µg/ml y se alcanzaron a los 80 minutos. El valor de AUC fue de 33,985 µg h/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_{max} 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, puede acumularse 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 las normas actualmente aceptadas para la evaluación de la toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo de comprimido:

Croscarmelosa sódica
Hidroxipropilcelulosa
Celulosa microcristalina
Sílice coloidal anhidra
Ácido esteárico
Estearato de magnesio

Recubrimiento del comprimido:

Copolímero de injerto de macrogol y poli (alcohol vinílico)
Talco
Pigmento nacarado a base de mica (Mica/dióxido de titanio (E-171))
Monocaprilocaprato de glicerol
Poli (alcohol vinílico)
Dióxido de titanio (E-171)
Óxido de hierro negro (E-172)

6.2. Incompatibilidades

No procede

6.3. Periodo de validez

3 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blísteres de Aluminio-PVC/PVDC envasados en estuches.

Tamaños de envase: blísteres de 10 ó 20 comprimidos recubiertos con película.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Haleon Spain, S.A.

C/ Severo Ochoa 2,

28760- Tres Cantos, Madrid.

España.

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

89.589

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

Mayo 2024

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Abril 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/>)