

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Paracetamol/Ibuprofeno Sandoz Care 500 mg/200 mg comprimidos recubiertos con película

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido).

Comprimidos recubiertos con película de color blanco a blanquecino, de forma ovalada, con unas dimensiones de 19,7 mm x 9,2 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 (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 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 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 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 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)

##### *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 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) estén 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 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).

#### *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 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 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 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 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 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 recomienda precaución si se administra paracetamol junto con flucloxacilina debido al aumento del riesgo de acidosis metabólica con brecha aniónica alta (HAGMA), particularmente en pacientes con insuficiencia renal grave, sepsis, desnutrición y otras fuentes de deficiencia de glutatión (por ejemplo, alcoholismo crónico), así como los que utilizan dosis máximas diarias de paracetamol. Se recomienda una estrecha vigilancia, incluida la medición de 5-oxoprolina en orina.

#### *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.

## **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 ibuprofeno y AINEs) se debe usar con precaución en combinación 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 y a 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, 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: la ingesta concomitante se ha asociado con acidosis metabólica con desequilibrio aniónico alto, 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. 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 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 tras 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 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),
- disfunción renal, (ver más arriba).

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 ni toxicidad fetal/neonatal. 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; sin embargo, se debe usar a la dosis efectiva más baja durante el menor tiempo posible y con la frecuencia más 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. 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 máquinas.

### **4.8. Reacciones adversas**

Los ensayos clínicos con ibuprofeno/paracetamol no han indicado otros efectos indeseables distintos de los de ibuprofeno o paracetamol 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 por clasificación de 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>	Poco 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 cardiacos</b>	Frecuentes	Edema

	Muy raros	Insuficiencia cardíaca, palpitaciones, infarto de miocardio
<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, náuseas, flatulencia, estreñimiento, acidez estomacal y pérdidas de sangre gastrointestinales leves que pueden causar anemia en casos excepcionales
	Poco frecuentes	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
	Muy raros	Esofagitis; pancreatitis, formación de estructuras diafragmáticas intestinales
<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 administración</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
--	-------	--

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

<sup>1</sup> Los ejemplos incluyen agranulocitosis, anemia, anemia aplásica, anemia hemolítica, leucopenia, neutropenia, pancitopenia y trombocitopenia. Los primeros signos son fiebre, dolor de garganta, úlceras superficiales en la boca, síntomas similares a los de la gripe, agotamiento severo, hemorragias y hematomas inexplicables y hemorragia nasal.

<sup>2</sup> 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, 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 después de la suspensión del medicamento). Cabe destacar que se han notificado casos únicos de meningitis aséptica en pacientes con trastornos autoinmunitarios 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).

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

<sup>5</sup> Ver la 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).

#### 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: <https://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.

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. Si las convulsiones son frecuentes o prolongadas, se deben tratar con diazepam o lorazepam por vía intravenosa. Se deben administrar broncodilatadores para el asma.

### 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:

- a) Está en tratamiento a largo plazo con carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, primidona, rifampicina, hierba de San Juan u otros medicamentos que inducen las enzimas hepáticas.
- b) Consume regularmente alcohol en exceso de las cantidades recomendadas.
- c) 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 se puede hacer 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. Se puede desarrollar 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 se pueden limitar 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; 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 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 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 400mg 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 ½, 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 ½ 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  $\leq 1$  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 (½, 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<sub>max</sub>) 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<sub>max</sub> 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<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 de maíz  
Crospovidona (Tipo A) (E1202)  
Sílice coloidal anhidra (E551)  
Povidona (E1201)  
Almidón de maíz pregelatinizado  
Talco (E553b)  
Ácido esteárico (50)

#### Recubrimiento

Poli (alcohol vinílico) (E1203)  
Talco (E553b)  
Macrogol 3350 (E1521)  
Dióxido de titanio (E171)

### 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

Tamaños de envase: blísteres de 10, 16 ó 20 comprimidos recubiertos con película, o blísteres unidos de 10x1, 16x1 ó 20x1 comprimidos recubiertos con película

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### 6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Este medicamento supone un riesgo para el medio ambiente (ver sección 5.3).

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**

Sandoz Farmacéutica, S.A.  
Centro Empresarial Parque Norte  
Edificio Roble  
C/ Serrano Galvache, 56  
28033 Madrid  
España

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

Paracetamol/Ibuprofeno Sandoz Care 500 mg/200 mg comprimidos recubiertos con película, N° Reg.: 87.958

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

Fecha de la primera autorización: 25/abril/2022

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

12/2022