

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Paracetamol/Ibuprofeno Nutra Essential 500 mg/200 mg granulado

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

#### Excipientes con efecto conocido:

Aspartamo (E-951)..... 16,43 mg  
Isomalta (E-953).....16,66 mg

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Granulado.

Granulado de color blanco o casi blanco con marcado olor a limón-fresa.

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

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

La dosis máxima es de seis sobres (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 sobre) 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 sobres). Para pacientes con insuficiencia hepática grave, ver sección 4.3.

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

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

### Forma de administración

Este medicamento se administra por vía oral.

Abrir el sobre y vaciar directamente el contenido sobre la lengua. El granulado se dispersa rápidamente en la saliva y se traga.

Para minimizar los efectos adversos se recomienda 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/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 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.

#### Advertencias sobre excipientes:

Este medicamento contiene 16,43 mg de aspartamo en cada sobre.

El aspartamo contiene una fuente de fenilalanina que puede ser perjudicial en caso de padecer fenilcetonuria (FCN), una enfermedad genética rara en la que la fenilalanina se acumula debido a que el organismo no es capaz de eliminarla correctamente.

Este medicamento contiene 16,66 mg de isomalta (E-963). Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento.

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

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

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

Este medicamento no se debe tomar con otros medicamentos que contengan ibuprofeno, ácido acetilsalicílico, salicilatos ni con ningún otro antiinflamatorio no esteroideo (AINE) salvo que así 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 ya largo plazo de ibuprofeno pueda reducir el efecto cardioprotector del ácido acetilsalicílico en dosis bajas. No se considera probable ningún efecto clínicamente relevante con el uso ocasional de ibuprofeno (ver sección 5.1).
- Glucósidos cardíacos: los AINEs pueden exacerbar la insuficiencia cardíaca, reducir la TFG y aumentar los niveles de glucósidos en plasma. El uso concomitante de ibuprofeno con digoxina puede aumentar el nivel sérico de digoxina. Por lo general, no se requiere un control de digoxina sérica en el uso correcto (máximo durante 3 días).
- Colestiramina: la administración concomitante de ibuprofeno y colestiramina puede reducir la absorción de ibuprofeno en el tracto gastrointestinal. Sin embargo, se desconoce el significado clínico.
- Ciclosporina: aumento del riesgo de nefrotoxicidad.
- Corticosteroides: aumento del riesgo de ulceración o hemorragia gastrointestinal (ver sección 4.4).
- Diuréticos: reducción del efecto diurético. Los diuréticos pueden aumentar el riesgo de nefrotoxicidad de los AINEs.
- Litio: disminución de la eliminación de litio. Por lo general, no se requiere un control de suero-litio en el uso correcto (máximo durante 3 días).
- Metotrexato: existe evidencia del potencial aumento de los niveles plasmáticos de metotrexato. La administración de ibuprofeno dentro de las 24 horas anteriores o posteriores a la administración de metotrexato puede provocar concentraciones elevadas de metotrexato y un aumento de su efecto tóxico.
- Mifepristona: los AINEs no se deben utilizar durante 8-12 días después de la administración de mifepristona, ya que los AINEs pueden reducir el efecto de la mifepristona.
- Fenitoína: el uso concomitante de ibuprofeno con fenitoína puede aumentar el nivel sérico de fenitoína. por regla general, no se requiere un control de los niveles de fenitoína sérica en el uso correcto (máximo durante 3 días).
- Antibióticos de quinolona: los datos en animales indican que los AINEs pueden aumentar el riesgo de convulsiones asociadas con los antibióticos de quinolona. Los pacientes que toman AINEs y quinolonas pueden tener un mayor riesgo de desarrollar convulsiones.

- Sulfonilureas: las investigaciones clínicas han demostrado interacciones entre los AINEs y los antidiabéticos (sulfonilureas). Se informaron casos raros de hipoglucemia en pacientes con administración concomitante de sulfonilurea e ibuprofeno. Se recomienda comprobar los valores de glucosa en sangre como medida de precaución en caso de ingesta concomitante.
- Tacrolimus: posible aumento del riesgo de nefrotoxicidad cuando los AINEs se administran con tacrolimus.
- 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 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.

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 este medicamento en humanos durante el embarazo.

*Por la presencia de ibuprofeno*



La inhibición de la síntesis de prostaglandinas puede afectar de forma negativa al embarazo y al desarrollo del embrión y el feto. Existen datos de estudios epidemiológicos que sugieren un mayor riesgo de aborto espontáneo y de malformación cardíaca y gastroquisis después de utilizar inhibidores de la síntesis de prostaglandinas al principio del embarazo. Se observó un aumento del riesgo absoluto de malformaciones cardiovasculares desde menos del 1 % hasta aproximadamente el 1,5 %. Se piensa que el riesgo aumenta en función de la dosis empleada y la duración del tratamiento. En animales, se ha demostrado que la administración de un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas aumenta la pérdida pre y post-implantación, así como la mortalidad embriofetal. Asimismo, se ha notificado un aumento de la incidencia de distintas malformaciones, incluidas las cardiovasculares, en animales tratados con un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas durante el periodo de organogénesis.

A partir de la semana 20 de embarazo, el uso de ibuprofeno puede provocar oligohidramnios como resultado de una disfunción renal fetal. Esto puede ocurrir poco después del inicio del tratamiento y habitualmente es reversible mediante la interrupción de este. Además, se han notificado casos de constricción del ductus arteriosus tras el tratamiento en el segundo trimestre, la mayoría de los cuales se resolvieron tras el cese del tratamiento. Por lo tanto, este medicamento no se deberá administrar ibuprofeno durante el primer y segundo trimestres del embarazo, a menos que sea absolutamente necesario. Si este medicamento lo utilizan mujeres que están intentando concebir o durante el primer o segundo trimestres del embarazo, la dosis y la duración del tratamiento deberán ser lo más bajas posible. Se debe considerar llevar a cabo un control prenatal de oligohidramnios y constricción del ductus arterioso después de la exposición a ibuprofeno durante varios días desde la semana gestacional 20 en adelante. El tratamiento con paracetamol/ibuprofeno deberá interrumpirse en caso de encontrarse oligohidramnios o constricción del ductus arterioso.

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

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

A la madre y al recién nacido al final del embarazo a:

- Posible prolongación del tiempo de sangrado y a un efecto antiagregante, que puede producirse incluso a dosis muy bajas
- Inhibición de contracciones uterinas, que daría lugar a un retraso o prolongación del parto

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

#### *Por la presencia de paracetamol*

Una gran cantidad de datos de mujeres embarazadas no indican malformaciones congénitas ni toxicidad para el feto/neonato. 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 deberá utilizarse la dosis eficaz más baja durante el menor tiempo posible y con la frecuencia más baja posible.

#### Lactancia

Paracetamol se excreta en la leche materna pero no en una cantidad clínicamente significativa y los datos publicados disponibles no contraindican la lactancia. En consecuencia, paracetamol se puede utilizar según las recomendaciones durante la lactancia.

Ibuprofeno y sus metabolitos pueden pasar en pequeñas cantidades a la leche materna. No se conocen efectos nocivos para los lactantes hasta la fecha.

Por tanto, no es necesario interrumpir la lactancia para el tratamiento a corto plazo con la dosis recomendada de este medicamento.

#### Fertilidad

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

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

La influencia de paracetamol/ibuprofeno sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

Pueden producirse efectos adversos como mareos, somnolencia, fatiga y alteraciones visuales después de tomar AINEs. Los pacientes que experimenten estas reacciones adversas no deben conducir ni utilizar maquinaria.

#### **4.8 Reacciones adversas**

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

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

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

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

Los estudios clínicos sugieren que el uso de ibuprofeno, particularmente a dosis altas (2.400 mg al día), puede estar asociado con un pequeño aumento del riesgo de eventos tromboticos 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 su frecuencia.

Los datos son procedentes de datos de farmacovigilancia, experimentadas por pacientes durante el tratamiento con ibuprofeno o paracetamol por separado, durante el uso a corto y largo plazo.

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 ( $< 1/10.000$ ), 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.

<b>Clasificación por órganos y sistemas</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Reacciones adversas</b>
<b>Infecciones e infestaciones</b>	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)
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	Muy raras	Trastornos hematopoyéticos <sup>1</sup>
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	Poco frecuentes	Se han notificado reacciones de hipersensibilidad <sup>2</sup> . Estas pueden consistir en reacciones alérgicas no específicas y anafilaxia.  Hipersensibilidad con urticaria y prurito <sup>2</sup>
	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) <sup>2</sup>
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	Muy raras	Confusión, depresión, reacciones psicóticas y alucinaciones.
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Poco frecuentes	Cefalea, mareos, insomnio, agitación, irritabilidad y cansancio.
	Raras	Parestesia y anomalías del sueño
	Muy raras	Meningitis aséptica <sup>3</sup> , neuritis

		óptica y somnolencia.
<b>Trastornos oculares</b>	Muy raras	Alteraciones visuales. Cualquier paciente con molestias en los ojos se debe someter a un examen oftalmológico
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>	Muy raras	Acúfenos, vértigo, pérdida de audición
<b>Trastornos cardíacos</b>	Frecuentes	Edema <sup>4</sup>
	Muy raras	Insuficiencia cardíaca, palpitaciones, infarto de miocardio
<b>Trastornos vasculares</b>	Muy raras	Hipertensión <sup>4</sup> , vasculitis
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	Muy raras	Reactividad de las vías respiratorias, como asma, exacerbación del asma, broncoespasmo y disnea <sup>2</sup>
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	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 <sup>4</sup> , estomatitis ulcerosa, exacerbación de la colitis y de la enfermedad de Crohn <sup>5</sup> , gastritis.  Esofagitis; pancreatitis, formación de estructuras diafragmáticas intestinales.
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	Muy raras	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	Diversas erupciones cutáneas <sup>2</sup>
	Muy raras	Reacciones cutáneas con ampollas, como el eritema multiforme, el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis <sup>2</sup> epidérmica tóxica. Dermatitis exfoliativa, purpura, alopecia
	No conocida	Reacción a fármaco con

		eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome DRESS). Pustulosis Exantemática Generalizada Aguda (PEGA) Reacciones de fotosensibilidad
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	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
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	Muy raras	Cansancio y malestar general
<b>Exploraciones complementarias</b>	Frecuentes	Aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la gamma-glutamilttransferasa 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-fosfocinasa 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 las reacciones adversas seleccionadas:

<sup>1</sup> Los ejemplos incluyen agranulocitosis, anemia, anemia aplásica, anemia hemolítica, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia y pancitopenia. Los primeros síntomas son: fiebre, dolor de garganta, úlceras superficiales en boca, síntomas similares a los de la gripe, debilidad extrema, hemorragias y hematomas inexplicables, hemorragias nasales de etiología desconocida.

<sup>2</sup> Se han informado de reacciones de hipersensibilidad. Estas pueden consistir en (a) reacciones alérgicas no específicas o anafilaxis, (b) episodios del tracto respiratorio, por ejemplo, asma, asma exacerbado, broncoespasmos o disnea, o (c) varias reacciones dérmicas, incluyendo erupciones de varios tipos, prurito, urticaria, púrpura, angioedema y, más raramente, dermatosis exfoliativas y bullosas (incluyendo necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson y eritema multiforme).

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

<sup>4</sup> A veces es mortal, sobre todo en pacientes de edad avanzada.

<sup>5</sup> Ver sección 4.4.

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

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

## **4.9 Sobredosis**

### Paracetamol

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

- Tratamientos prolongados con carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, primidona, rifampicina, hierba de San Juan u otros fármacos inductores de enzimas hepáticas.
- En consumidores habituales de grandes cantidades de alcohol que superen los límites admisibles.
- En pacientes con carencia de glutatión, p. ej., trastornos alimentarios, fibrosis quística, infecciones relacionadas con el VIH, ayunos severos, caquexia

### *Síntomas*

Los síntomas de sobredosis de paracetamol en las primeras 24 horas son palidez, náuseas, vómitos, anorexia y dolor abdominal. El daño hepático puede aparecer entre 12 y 48 horas después de la ingesta ya que las pruebas de función hepática se vuelven anormales. Pueden producirse anomalías del metabolismo de la glucosa y acidosis metabólica. En casos de intoxicación grave, la insuficiencia hepática puede progresar a encefalopatía, hemorragia, hipoglucemia, edema cerebral y muerte. Incluso si el paciente no presenta síntomas de daño hepático grave, puede producirse una insuficiencia renal aguda con necrosis tubular aguda, cuyos síntomas son dolor en la zona lumbar, hematuria y proteinuria. Se han observado casos de arritmia y pancreatitis.

### *Manejo de la sobredosis*

En casos de sobredosis de paracetamol han de tomarse medidas urgentes. El paciente debe ser llevado rápidamente al servicio de urgencias para una atención médica inmediata, aunque no haya síntomas iniciales importantes. Los síntomas pueden limitarse a náuseas o vómitos y no reflejar la gravedad de la sobredosis ni del riesgo de daño a los órganos. Deben seguirse los protocolos de actuación vigentes.

Se debe considerar el tratamiento con carbón activado si la sobredosis ha tenido lugar en un margen de 1 hora. La determinación del nivel plasmático de paracetamol debe realizarse cuando hayan pasado 4 horas o más desde el momento de la ingestión (los resultados antes de ese momento no son fiables).

Se puede administrar el tratamiento con N-acetilcisteína hasta 24 horas después de la ingestión de paracetamol, no obstante, los mejores resultados de esta terapia se consiguen hasta 8 horas después de la ingestión. Pasado este plazo, la eficacia de este antídoto disminuye rápidamente.

Si fuera necesario, la N-acetilcisteína puede administrarse por vía intravenosa conforme a la dosificación indicada. Si el paciente no presenta vómitos y se encuentra lejos de un hospital, se podrá administrar metionina por vía oral.

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, el efecto dosis-respuesta es menos claro.

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

#### *Síntomas*

En la mayoría de los pacientes, tras la ingesta de una cantidad importante de AINEs se observan síntomas como náuseas, vómitos, dolor abdominal y, de forma más rara, diarrea. Además, podrán aparecer nistagmo, visión borrosa, acúfenos, dolores de cabeza y hemorragias gastrointestinales. En caso de sobredosis más grave, se observa toxicidad en el sistema nervioso central y se manifiesta con vértigo, mareos, somnolencia, y ocasionalmente excitación, desorientación o coma. En raras ocasiones los pacientes desarrollan convulsiones. En caso de intoxicación grave puede producirse acidosis metabólica y el tiempo de protrombina/INR puede prolongarse lo que probablemente resulta de la afectación de la actividad de los factores de coagulación sanguínea. En pacientes deshidratados puede producirse insuficiencia renal aguda y daño hepático. En pacientes con asma pueden sufrir exacerbación del asma.

#### *Manejo de la sobredosis*

Debe aplicarse tratamiento sintomático y de soporte, asegurarse de que no hay obstrucción de las vías respiratorias y monitorizar la función cardíaca y las funciones vitales del paciente hasta su estabilización. Si se puede tratar al paciente dentro de la hora siguiente al momento de la sobredosis, se debe considerar la posibilidad de administrar carbón activado por vía oral. En caso de convulsiones frecuentes o persistentes, éstas deben ser tratadas con diazepam o lorazepam por vía intravenosa. En pacientes con asma se administrarán fármacos broncodilatadores.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

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

#### Mecanismo de acción

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

Si bien no está claramente definida la localización exacta y el mecanismo de acción analgésica del paracetamol, parece ser que induce la analgesia por elevación del umbral del dolor. El posible mecanismo puede implicar inhibición de la vía del óxido nítrico mediada por una serie de receptores de los neurotransmisores, incluidos N-metil-D-aspartato y sustancia P.

El ibuprofeno es un derivado del ácido propiónico con actividad analgésica, antiinflamatoria y antipirética. Los efectos terapéuticos de los fármacos como los AINEs se deben a su efecto inhibitorio sobre la enzima ciclooxigenasa, que reduce la síntesis de prostaglandinas.

### Efectos farmacodinámicos

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

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

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

### Eficacia clínica y seguridad

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

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

- Se evaluó la eficacia de una dosis única con SPRID 0-8 (diferencia en la suma del alivio del dolor y de la intensidad de 0 a 8 horas). Los resultados indican que una dosis única de 1 comprimido de esta combinación fue más eficaz que el placebo, 500 y 1.000 mg de paracetamol ( $p < 0,0001$ ) y 200 mg de ibuprofeno ( $p = 0,0001$ ). De igual forma, una única dosis de 2 comprimidos de esta combinación fue más eficaz que el placebo, 1.000 mg de paracetamol ( $p < 0,0001$ ) y 400 mg de ibuprofeno ( $p = 0,0221$ ). La dosis de 1 comprimido de esta combinación fue más eficaz que la dosis de medio comprimido ( $p = 0,0189$ ), pero no hubo diferencias estadísticamente significativas con la dosis de 2 comprimidos del medicamento combinado.
- Se evaluó la eficacia de dosis múltiples del medicamento combinado (tomadas con al menos 8 horas de diferencia) como el ‘número de 24 horas completas con  $\leq 1$  medicación de rescate’ (0, 1, 2, 3 periodos) a las 72 horas tras la cirugía con el bienestar de los pacientes de al menos “bueno”. Los resultados indican que dosis múltiples (1/2, 1 y 2 comprimidos) del medicamento combinado fueron más eficaces que el placebo (todos  $p < 0,0001$ ).

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

- La eficacia a corto plazo se evaluó con la subescala WOMAC para el dolor (0-100 mm VAS) en el día 10. Los resultados indican que dos comprimidos (pero no un único comprimido) de la combinación fueron más efectivos que 1.000 mg de paracetamol (-5.3 [-8.5, -2.1];  $p = 0,0012$ ), pero dos comprimidos no difieren significativamente de 400 mg de ibuprofeno.
- La eficacia a largo plazo fue evaluada en la semana 13 como ‘satisfacción de los pacientes con la medicación en estudio (escala de 5 puntos Likert, siendo 1 excelente y 5 inaceptable). Los resultados indican que los pacientes tratados a largo plazo estaban más satisfechos con el medicamento combinado (1 y 2 comprimidos) comparado con 1.000 mg de paracetamol (-0.28 [-0.51, -0.05],  $p = 0,0152$  y -0.43 [-0.66, -0.20],  $p = 0,0002$ , resp.), pero no comparado con 400 mg de ibuprofeno.

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

### Ibuprofeno



### *Absorción*

Ibuprofeno se absorbe bien en el tracto gastrointestinal y se une ampliamente a las proteínas plasmáticas. Ibuprofeno se difunde en el líquido sinovial. Después de la administración de una dosis oral única de granulado de paracetamol/ibuprofeno de 500 mg/200 mg, los niveles plasmáticos de ibuprofeno total (C<sub>max</sub>) se alcanzaron dentro de los 90 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 63,72 µg·h/ml y 16,63 µg/ml, respectivamente. Se ha observado que el pico de concentraciones plasmáticas de ibuprofeno a partir de comprimidos de 500 mg/200 mg de paracetamol/ibuprofeno administrado durante la comida se reduce y se retrasa aunque no afecta a la magnitud de la absorción.

### *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 granulado 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 25,00 µg·h/ml y 8,68 µg/ml, respectivamente. Se ha observado que el pico de concentraciones plasmáticas de paracetamol a partir de comprimidos de 500 mg/200 mg de paracetamol/ibuprofeno administrado durante la comida se reduce y se retrasa aunque no afecta a la magnitud de la absorción.

### *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 medioambiente 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**

Manitol (E-421)  
Hidrogenocarbonato de sodio  
Carbonato de calcio  
Croscarmelosa sódica  
Carboximetilalmidón sódico tipo A (de patata)  
Etilcelulosa  
Citrato sódico anhidro  
Isomalta (E-953)  
Aspartamo (E-951)  
Ácido cítrico anhidro  
Dióxido de sílica  
Saborizante (contiene aspartamo)  
Hipromelosa  
Diestearato de glicerol (Tipo I)  
Macrogol 400  
Aroma de limón  
Aroma de fresa

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede

### **6.3 Periodo de validez**

24 meses

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

No conservar a temperatura superior a 25°C.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

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

Cada envase contiene 10 o 20 sobres monodosis de poliéster/aluminio/polietileno.

### **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**

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

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

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

Septiembre 2023

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

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/>