

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

PROXEGO TABLETAS

1. **Denominación distintiva:** PROXEGO
2. **Denominación genérica:** Paracetamol/Ibuprofeno.
3. **Forma farmacéutica y formulación**

Tabletas

Fórmula:

Cada tableta contiene:

Paracetamol	500 mg
Ibuprofeno	150 mg

Excipiente con efecto conocido:

Lactosa monohidratada	3.81 mg
-----------------------	---------

Excipiente cbp. 1 tableta recubierta.

4. **Indicaciones terapéuticas**

PROXEGO Tabletas recubiertas, está indicado para el tratamiento sintomático del dolor agudo leve a moderado que no persista por más de 3 días.

5. **Farmacocinética y farmacodinamia**

5.1. *Farmacocinética*

Absorción

Tanto el paracetamol como ibuprofeno, se absorben fácilmente en el tracto gastrointestinal, la combinación de PROXEGO alcanza concentraciones plasmáticas máximas a la 1.6 h, después de la administración oral. Los alimentos retrasan la absorción y disminuyen ligeramente la concentración plasmática.

Distribución

Al igual que cualquier producto que contenga paracetamol, se distribuye en la mayoría de los tejidos corporales.

Metabolismo

El paracetamol es metabolizado ampliamente en el hígado por oxidación y excretado por la orina, principalmente como conjugados glucurónico y sulfato inactivos. Menos del 5% se excreta sin cambio. Los metabolitos del paracetamol incluyen a un producto intermedio menor hidroxilado que tienen

actividad hepatotóxica.

Este producto intermedio activo es neutralizado por conjugación con glutatión; sin embargo, puede acumularse después de la sobredosis de paracetamol y si se deja sin tratamiento, tiene el potencial de causar daño hepático severo e incluso irreversible.

El paracetamol es metabolizado en forma diferente por los lactantes prematuros, los recién nacidos y los niños pequeños en comparación con los adultos, siendo el conjugado con sulfato el más predominante.

El ibuprofeno se une altamente a las proteínas plasmáticas en un 90 al 99% y es ampliamente metabolizado a compuestos inactivos en el hígado, principalmente por glucuronidación.

Las rutas metabólicas del paracetamol y del ibuprofeno no producen interacciones medicamentosas en las cuales el metabolismo de uno, afecte al metabolismo del otro. En el estudio CERP 14872, se utilizaron enzimas hepáticas humanas para investigar dicha posibilidad, para el caso de encontrar alguna interacción medicamentosa potencial en las rutas metabólicas, no se observó inhibición CYP significativa cuando el paracetamol y el ibuprofeno fueron administrados de manera conjunta. Esto es consistente con la carencia de interacción cuando los dos fármacos se administran simultáneamente.

En otro estudio IPRC: ACIB-AFT-T0712/881, se evaluó el efecto del ibuprofeno sobre el metabolismo oxidativo del paracetamol en voluntarios sanos bajo condiciones de ayuno. Los resultados del estudio indicaron que el ibuprofeno no altera la cantidad de paracetamol que sufre metabolismo oxidativo, dado que la cantidad de paracetamol y de sus metabolitos (glutatión, mercapturato, cisteína, glucurónido y sulfato paracetamol) fueron similares cuando se administró solo como paracetamol, o con la administración concomitante con ibuprofeno (como la combinación fija). Este estudio aclara cualquier riesgo hepático añadido proveniente del metabolito hepatotóxico NAPQI, del paracetamol si se administra con ibuprofeno.

Eliminación

La vida media de eliminación del paracetamol oscila aproximadamente de 1 a 3 horas.

Tanto los metabolitos inactivos como una pequeña cantidad de ibuprofeno sin cambio se excretan rápida y completamente por el riñón, siendo el 95% de la dosis administrada eliminada en la orina en el lapso de cuatro horas de la ingestión. La vida media de eliminación del ibuprofeno está en el intervalo de 1.9 a 2.2 horas.

Relación(es) farmacocinética(s)/farmacodinámica(s)

Un estudio específico para investigar los posibles efectos del paracetamol sobre la depuración plasmática de ibuprofeno y viceversa, no identificó alguna interacción medicamentosa.

5.2. Farmacodinamia

Grupo fármaco terapéutico.- Sistema músculo esquelético, productos antiinflamatorios antirreumáticos, derivados del ácido propiónico no esteroideos. Combinaciones de ibuprofeno. Código ATC: M01AE51.

Mecanismo de acción

A pesar de que el sitio y mecanismos exactos de la acción analgésica del paracetamol no están claramente definidos, parece ser que inducen analgesia por elevación del umbral del dolor.

El mecanismo potencial puede involucrar inhibición de la ruta del óxido nítrico, mediada por una variedad de receptores de neurotransmisores incluyendo el N-metil-D- aspartato y la sustancia P.

El ibuprofeno es un derivado del ácido propiónico con actividad analgésica, antiinflamatoria y antipirética. Los efectos terapéuticos del fármaco como un AINEs, resultan de su efecto inhibitorio sobre la enzima ciclooxigenasa, llevando a una reducción en la síntesis de prostaglandinas.

Se piensa que el mecanismo exacto de acción del ibuprofeno, es a través de inhibición periférica de las ciclooxigenasas y la subsecuente inhibición de la síntesis de prostaglandinas.

Datos experimentales sugieren que ibuprofeno puede inhibir el efecto de dosis bajas de ácido acetilsalicílico sobre la agregación plaquetaria cuando se administran de forma concomitante. En un estudio, cuando se administró una dosis única de ibuprofeno de 400 mg en las 8 horas anteriores o en los 30 minutos posteriores a la dosificación de 81 mg de ácido acetilsalicílico de liberación inmediata, se observó un descenso del efecto del ácido acetilsalicílico sobre la formación de tromboxano o la agregación plaquetaria. Aunque hay ciertas dudas respecto a la extrapolación de estos datos a la situación clínica, la posibilidad de que el uso habitual a largo plazo de ibuprofeno pueda reducir el efecto cardioprotector de dosis bajas de ácido acetilsalicílico, no puede excluirse. Se considera que es probable que no haya un efecto clínicamente relevante con el uso ocasional del ibuprofeno.

Se realizó un estudio de farmacocinética e interacción con alimentos (AFT-MX-11) en el que participaron 26 sujetos sanos, cruzado, cuatro brazos, en combinación de una dosis fija de la formulación evaluada que contenía 1000 mg de paracetamol y 300 mg de ibuprofeno, en comparación con los componentes individuales. Los parámetros farmacocinéticos para $C_{m\acute{a}x}$, $ABC_{0 \rightarrow t}$ y $ABC_{0 \rightarrow \infty}$ para paracetamol e ibuprofeno fueron similares entre la combinación de dosis fija y sus componentes individuales. Los intervalos de confianza del 90% fueron transformados para las relaciones $C_{m\acute{a}x}$, $ABC_{0 \rightarrow t}$ y $ABC_{0 \rightarrow \infty}$ cayeron dentro del intervalo de bioequivalencia aceptable del 80% al 125%. La velocidad de absorción se prolongó significativamente para el paracetamol y solamente se retrasó ligeramente para el ibuprofeno, cuando se administró la tableta de combinación fija después de los alimentos, en comparación de cuando se administró en ayunas. Reflejándose en la $C_{m\acute{a}x}$ reducido tanto para el paracetamol, como para el ibuprofeno.

- Tratamiento A: 2 tabletas de paracetamol 500 mg (dosis total 1000 mg), en estado de ayuno
- Tratamiento B: 2 tabletas de ibuprofeno 150 mg (dosis total 300 mg), en estado de ayuno
- Tratamiento C: 2 tabletas de la combinación fija (dosis total paracetamol 1000 mg + Ibuprofeno 300 mg), en estado de ayuno
- Tratamiento D: 2 tabletas de la combinación fija (dosis total paracetamol 1000 mg + Ibuprofeno 300 mg), con alimentos.

Se obtuvieron los siguientes resultados:

Tabla que muestra los parámetros farmacocinéticos del estudio AFT-MX-11

Paracetamol	$C_{m\acute{a}x}$ (ng/ml)	$ABC_{0 \rightarrow t}$ (ng*h/mL)	$ABC_{0 \rightarrow \infty}$ (ng*h/ml)	$t_{m\acute{a}x}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)
Tratamiento A	14873.912	36508.6	38422	0.76	3.11

(ayuno)					
Tratamiento C (ayuno)	13894.909	38321.3	40465.5	0.73	3.14
Tratamiento D (con alimentos)	12939.875	38111.3	40800.4	1.15	3.47
Ibuprofeno	C_{máx} (ng/ml)	ABC_{0→t} (ng*h/mL)	ABC_{0→∞} (ng*h/ml)	t_{máx} (h)	t_{1/2} (h)
Tratamiento B (ayuno)	22081.471	78563.9	80842.2	1.39	2.29
Tratamiento C (ayuno)	21481.832	80116.9	82298.4	1.6	2.12
Tratamiento D (con alimentos)	20392.712	70247.6	72196.8	1.3	2.08

El estudio de respuesta analgésica AFT-MX-3, en el que se comparó la formulación de dosis fija (--) comparado con placebo en 159 pacientes a los que se les extrajo el tercer molar, administrados con las siguientes dosis:

- Potencia de dosis total de tabletas PROXEGO (paracetamol 1000 mg + ibuprofeno 300 mg)
- Potencia de media dosis de tabletas PROXEGO (paracetamol 500 mg + ibuprofeno 150 mg)
- Potencia de un cuarto de dosis de tabletas PROXEGO (paracetamol 250 mg + ibuprofeno 75 mg)

El objetivo principal de este estudio fue comparar la(s) diferencia(s) sumada de intensidad del dolor ajustada al tiempo (SPID) derivada de las puntuaciones de intensidad del dolor de la escala analógica visual (EVA) hasta 24 horas después de la primera dosis de la medicación de estudio de entre los cuatro grupos de tratamiento y determinar la relación dosis–respuesta analgésica.

Se obtuvieron los siguientes resultados:

Tabla de resumen de las SPID ajustadas al tiempo por grupo de tratamiento

SPIDs(mm)	PROXEGO Dosis total n=30	PROXEGO ½ Dosis n=34	PROXEGO ¼ Dosis n=46	Placebo n=49
Media	20.12	20.44	19.25	6.63
Mínimo	-14.75	-28.50	-16.25	-26.27
Máximo	58.42	51.75	50.83	52.80
DS	18.01	20.78	19.99	19.79
valor P*	0.004	0.002	0.002	-

*contra placebo

Las tres dosis evaluadas de tabletas PROXEGO tuvieron un alivio del dolor analgésico significativo cuando se compararon con el placebo.

Con el fin de investigar las posibles interacciones medicamentosas de esta combinación fija de paracetamol e ibuprofeno, se realizó un estudio de farmacocinética poblacional. El diseño del estudio y análisis de datos sigue las directrices para estudios de farmacocinética poblacional de la FDA Guidance for Industry: Population Pharmacokinetics, FDA, Feb 1999 (FDA 1999).

El muestreo de la farmacocinética poblacional se llevó a cabo como parte del estudio clínico AFT-MX-1. En el estudio se introdujo un diseño de muestreo farmacocinético de toda la población. El objetivo principal de este estudio fue comparar la(s) diferencia(s) sumada de intensidad del dolor ajustada al tiempo (SPID) derivada de las puntuaciones de intensidad del dolor de la escala analógica visual (EVA) hasta 24 horas después de la primera dosis de la medicación de estudio de entre los cuatro grupos de tratamiento y determinar la relación dosis – respuesta analgésica.

La SPID ajustada al tiempo medio en el grupo placebo fue significativamente más baja que la del grupo de ¼ de dosis de PROXEGO, el grupo de ½ dosis de PROXEGO y el grupo de dosis total de PROXEGO, lo que indica que los participantes en el grupo placebo experimentaron significativamente menos alivio del dolor que los participantes en cualquiera de las tres dosis evaluadas con tabletas PROXEGO. Los resultados se presentan a continuación:

Tabla del resumen de las SPID ajustadas al tiempo por grupo de tratamiento

SPIDs (mm)	PROXEGO Dosis total n=30	PROXEGO ½ Dosis n=34	PROXEGO ¼ Dosis n=46	Placebo n=49
Media	20.12	20.44	19.25	6.63
Mínimo	-14.75	-28.50	-16.25	-26.27
Máximo	58.42	51.75	50.83	52.80
DS	18.01	20.78	19.99	19.79
valor P*	0.004	0.002	0.002	-

*contra placebo

Las tres dosis evaluadas de tabletas PROXEGO tuvieron un alivio del dolor analgésico significativo cuando se compararon con el placebo.

6. Contraindicaciones

El uso de este producto está contraindicado en:

- Pacientes con insuficiencias cardíacas crónicas en clase funcional IV de acuerdo a la escala de la New York Heart Association (NYHA).
- Pacientes con hipersensibilidad conocida al paracetamol, ibuprofeno u otros AINES, o a cualquiera de los excipientes de la formulación listados en la sección.
- Pacientes que consumen habitualmente alcohol, ya que el consumo crónico y excesivo de alcohol puede provocar daño hepático (debido al componente de paracetamol).
- Pacientes asmáticos, con urticaria, o reacciones alérgicas posteriores a consumo de ácido acetilsalicílico u otros medicamentos AINEs.
- Pacientes con antecedentes de hemorragia gastrointestinal o perforación, relacionados con tratamientos anteriores con AINES.
- Pacientes con úlcera péptica/hemorragia gastrointestinal activa o recidivante (dos o más episodios diferentes de ulceración o hemorragia comprobados).
- Pacientes con disfunción renal grave o disfunción hepática grave.
- Pacientes con hemorragias cerebrovasculares u otras hemorragias activas.

- Pacientes con trastornos de la coagulación.
- Pacientes en cualquier trimestre de la gestación.
- Pacientes menores de los 18 años de edad.

7. Precauciones generales

Los efectos no deseados, pueden ser minimizados si se utiliza la dosis efectiva más baja durante el menor tiempo posible, para el control de los síntomas.

Eventos Cardiovasculares y Trombóticos

Estudios clínicos sugieren que el uso de ibuprofeno, particularmente de una dosis alta (2400 mg/día), puede estar asociado con un pequeño aumento del riesgo de acontecimientos trombóticos arteriales (p. ej. infarto de miocardio o ictus). En general, los estudios epidemiológicos no sugieren que el ibuprofeno a dosis bajas (p. ej. 1200 mg/día) esté asociado a un aumento del riesgo de acontecimientos trombóticos arteriales.

Los pacientes con hipertensión no controlada, insuficiencia cardíaca congestiva (II-III de NYHA), cardiopatía isquémica establecida, arteriopatía periférica y/o enfermedad cerebrovascular, sólo se deben tratar con ibuprofeno después de una cuidadosa valoración y se deben evitar las dosis mayores a 2400 mg/día.

También se debe realizar una cuidadosa valoración antes de iniciar el tratamiento a largo plazo en pacientes con factores de riesgo de acontecimientos cardiovasculares (p. ej. hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, tabaquismo), en especial si se necesitan dosis elevadas de ibuprofeno (2400 mg/día).

Con el fin de evitar el riesgo de sobredosis:

- Se debe verificar que otros productos consumidos no contengan paracetamol.
- Se deben observar las dosis máximas recomendadas de 6 tabletas al día.

Insuficiencia Hepática

El consumo de dosis más altas que las recomendadas de paracetamol, puede dar lugar a cuadros de hepatotoxicidad e incluso disfunción renal y muerte. Asimismo, los pacientes con disfunción renal o historial de enfermedades hepáticas o aquéllos en tratamiento a largo plazo con ibuprofeno o paracetamol, deberán monitorear la función hepática en intervalos regulares, puesto que para el ibuprofeno se reporta que tiene efectos temporales en enzimas hepáticas.

Reacciones hepáticas graves, incluyendo ictericia y casos de hepatitis mortales, aunque raras, se han reportado con ibuprofeno, así como con otros AINEs. El uso de ibuprofeno deberá discontinuarse en caso de observar empeoramiento o resultados anormales frecuentes en los exámenes hepáticos, hallazgos de signos y síntomas clínicos consistentes con el desarrollo de enfermedades hepáticas, o presencia de manifestaciones sistémicas (p. ej. eosinofilia, sarpullido, etc.). Ambos ingredientes activos han sido reportados como causantes de hepatotoxicidad e incluso falla hepática. Los pacientes que consuman regularmente alcohol, en cantidades mayores a las recomendadas, no deberán utilizar este medicamento.

Insuficiencia Renal

Paracetamol puede ser tomado por pacientes con enfermedades renales crónicas sin tener que ajustar la dosis. Hay un riesgo mínimo de intoxicación por paracetamol en pacientes con falla renal moderada o grave. Sin embargo, para el componente de ibuprofeno deberán ser tomadas precauciones cuando se inicie el tratamiento con éste, en pacientes con deshidratación. Los dos principales metabolitos de ibuprofeno son eliminados primordialmente por vía urinaria y la falla de la función renal puede resultar en su acumulación.

Los AINEs han sido reportados como causantes de nefrotoxicidad en varias formas: nefritis intersticial, síndrome nefrítico e insuficiencia renal. La insuficiencia renal causada por el uso de ibuprofeno es usualmente reversible.

En pacientes con insuficiencia renal, cardíaca o hepática, aquéllos que utilizan diuréticos e inhibidores de la ECA, pacientes geriátricos, deberán consumir ibuprofeno con la debida precaución, ya que los AINEs pueden resultar en el deterioro de la función renal. La dosis deberá ser mantenida tan baja como sea posible y la función renal deberá ser monitoreada en estos pacientes.

Pacientes geriátricos

En los pacientes mayores de 65 años, se deberán considerar comorbilidades o el uso de medicación concomitante, debido al incremento del riesgo de eventos adversos, en particular insuficiencia cardíaca, renal o ulceración gastrointestinal.

Riesgos hematológicos

Aunque los reportes de discrasias sanguíneas han sido raros, los pacientes en terapia de largo plazo con ibuprofeno deberán tener un estrecho monitoreo hematológico.

Defectos de la coagulación

Al igual que con otros AINES, ibuprofeno puede inhibir la agregación plaquetaria y prolongar el tiempo de sangrado en sujetos normales. Este efecto puede aumentarse en pacientes con defectos de coagulación o que estén recibiendo terapia anticoagulante, por lo que en estos pacientes, se deberá administrar con la vigilancia adecuada.

Riesgos gastrointestinales

Durante el tratamiento con anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs), entre los que se encuentra ibuprofeno, se han notificado hemorragias gastrointestinales, úlceras y perforaciones (que pueden ser mortales) en cualquier momento del mismo, con o sin síntomas previos de alerta y con o sin antecedentes de acontecimientos gastrointestinales graves previos.

El riesgo de hemorragia gastrointestinal, úlcera o perforación, es mayor cuando se utilizan dosis crecientes de AINEs, en pacientes con antecedentes de úlcera, especialmente si eran úlceras complicadas con hemorragia o perforación (ver sección de contraindicaciones), y en los pacientes de edad avanzada. Estos pacientes deben comenzar el tratamiento con la dosis más baja posible. Se recomienda prescribir

a estos pacientes tratamiento concomitante con agentes gastroprotectores (p. ej. misoprostol o inhibidores de la bomba de protones); dicho tratamiento combinado, también debería considerarse en el caso de pacientes que precisen dosis baja de ácido acetilsalicílico u otros medicamentos que puedan aumentar el riesgo gastrointestinal (ver interacciones medicamentosas).

Se debe advertir a los pacientes con antecedentes de toxicidad gastrointestinal, y en especial a los pacientes de edad avanzada, que comuniquen inmediatamente al médico cualquier síntoma abdominal infrecuente (especialmente los del sangrado gastrointestinal) durante el tratamiento y en particular en los estadios iniciales.

Se debe recomendar una precaución especial a aquellos pacientes que reciben tratamientos concomitantes, que podrían elevar el riesgo de úlcera o sangrado gastrointestinal como los anticoagulantes orales, como warfarina, inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina o los medicamentos antiagregantes plaquetarios del tipo ácido acetilsalicílico.

Los AINEs deben administrarse con precaución en pacientes con antecedentes de enfermedades gastrointestinales (colitis ulcerosa, o de enfermedad de Crohn), así como en los pacientes con porfiria y varicela.

Si se produjera una hemorragia gastrointestinal o una úlcera en pacientes en tratamiento con PROXEGO, el tratamiento debe suspenderse inmediatamente.

Se debe evitar la administración concomitante de PROXEGO con otros AINEs, incluyendo los inhibidores selectivos de la ciclo-oxigenasa-2 (Coxib).

Los pacientes de edad avanzada sufren una mayor incidencia de reacciones adversas a los AINEs, y concretamente hemorragias y perforación gastrointestinales, que pueden ser mortales (ver sección 12).

Medicamentos concomitantes:

Se debe tener precaución con el uso de Anticoagulantes orales (warfarina), inhibidores selectivos de la recaptura de la serotonina o los medicamentos antiagregantes plaquetarios del tipo ácido acetilsalicílico.

Hipertensión

Los AINEs pueden ocasionar el inicio temprano de la hipertensión o el empeoramiento de hipertensión pre-existente. En pacientes que estén tomando medicamentos antihipertensivos, los AINEs pueden reducir la eficacia de los antihipertensivos.

Se deberán prescribir con precaución AINEs a pacientes con hipertensión. La presión arterial deberá ser monitoreada atentamente durante el inicio del tratamiento y por intervalos continuos.

Falla cardíaca

Se han reportado en algunos pacientes en tratamiento con AINEs, retención de líquidos y edema, por lo que se recomienda precaución en pacientes con retención de líquidos y falla cardíaca.

Riesgos de reacciones cutáneas graves

Se han descrito reacciones cutáneas graves, algunas mortales y sin antecedentes, incluyendo dermatitis exfoliativa, Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, con una frecuencia muy rara en asociación con la utilización de AINEs. Parece que los pacientes tienen mayor riesgo de sufrir estas reacciones durante tratamientos prolongados, la aparición de dicha reacción adversa ocurre en la mayoría de los casos durante el primer mes de tratamiento. Se debe advertir a los pacientes de los signos y síntomas de las reacciones cutáneas graves y de consultar al médico ante los primeros síntomas de eritema cutáneo u otros signos de hipersensibilidad.

Asma preexistente

Los medicamentos con ibuprofeno no deben ser administrados en pacientes con reacciones de tipo alérgico con ácido acetilsalicílico, y deben ser utilizados con precaución en pacientes con asma preexistente.

Efectos oftalmológicos

Se han reportado efectos oftalmológicos adversos con los AINEs; aquellos pacientes que desarrollen algún malestar visual durante el tratamiento con productos conteniendo ibuprofeno, deberán realizarse exámenes oftalmológicos.

Combinaciones del uso de inhibidores de ECA o antagonistas del receptor de la angiotensina, medicamentos anti-inflamatorios y diuréticos tiazídicos.

El uso simultáneo de un IECA (inhibidor ECA o antagonista del receptor de la angiotensina), un medicamento anti-inflamatorio (AINE o inhibidor de la COX-2) y un diurético tiazídico, incrementa el riesgo de insuficiencia renal. Esto incluye el uso de productos de combinaciones fijas, los cuales contengan más de una de estas clases de medicamentos. El uso en combinaciones de estos medicamentos debe estar acompañado con un riguroso monitoreo de la creatinina sérica, particularmente en el momento de comenzar el uso de la combinación. La combinación de estas clases de medicamentos, deberá ser tomada con precaución en pacientes geriátricos o en pacientes con insuficiencia renal preexistente.

Meningitis Aséptica

Se han comunicado algunos casos raros de meningitis aséptica con el uso de ibuprofeno, usualmente pero no siempre, en pacientes con lupus eritematoso sistémico o con enfermedades del tejido conectivo.

Enmascaramiento de síntomas de las infecciones

Los AINEs pueden enmascarar los síntomas de las infecciones.

Precauciones especiales

Los pacientes con problemas hereditarios de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de la glucosa-galactosa, no deben tomar este medicamento, ya que cada tableta contiene 3.81 mg de lactosa.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Efectos no deseables como mareo, somnolencia, fatiga y problemas visuales, son posibles después de tomar AINEs. Los pacientes que hayan observado dichos efectos, deben evitar conducir y utilizar maquinaria peligrosa.

8. Restricciones durante embarazo y lactancia:

No hay evidencia previa del uso de PROXEGO en humanos durante el embarazo.

(Paracetamol/Ibuprofeno 500mg/150mg)* 500mg/150mg tabletas recubiertas, está contraindicado durante el embarazo.

Lactancia

Aunque el paracetamol es excretado en la leche materna, no se ha detectado como clínicamente significativo y la información publicada no contraindica la lactancia.

El ibuprofeno y sus metabolitos aparecen en muy pequeña concentración en la leche materna. No se han detectado efectos indeseables en los infantes.

De acuerdo con la información presentada anteriormente, no es necesario interrumpir el periodo de lactancia cuando se utiliza este producto por un corto plazo, con la dosis recomendada.

9. Reacciones secundarias y adversas:

Los estudios clínicos realizados con PROXEGO tabletas recubiertas, no han reportado reacciones diferentes a las ya conocidas.

Clasificación de Reacciones Adversas de acuerdo a los parámetros CIOMS:

- Muy común ($\geq 1/10$).
- Común ($\geq 1/100$, $< 1/10$).
- Poco común ($\geq 1/1000$, $< 1/100$).
- Raro ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$).
- Muy raro ($< 1/10000$).
- Desconocido (no se dispone de los datos para su estimación).

Tabla de reacciones adversas

CLASIFICACIÓN DE ÓRGANOS Y SISTEMAS	FRECUENCIA	REACCIÓN ADVERSA
Infecciones e infestaciones	Muy raro	Exacerbaciones relacionadas con inflamación (ej. desarrollo de fascitis necrotizante), han sido descritas con el uso de AINEs.
Sistema hemático y linfático	Poco común	Disminución de hemoglobina y hematocrito (epistaxis, metrorragia).

CLASIFICACIÓN DE ÓRGANOS Y SISTEMAS	FRECUENCIA	REACCIÓN ADVERSA
	Muy raro	Desórdenes hematopoyéticos (agranulocitosis, anemia aplásica, anemia hemolítica, leucopenia, neutropenia, pancitopenia, y trombocitopenia, con o sin púrpura) han sido reportados posterior al uso de ibuprofeno, pero no necesariamente con relación de causalidad.
Sistema inmune	Muy raro	Reacciones de hipersensibilidad incluyendo rash y sensibilidad cruzada con simpaticomiméticos, han sido reportadas.
	Poco común	Enfermedad del suero, Síndrome de Steven Johnson, Lupus Eritematoso, vasculitis de Henoch-Schönlein, angioedema.
Metabolismo y nutrición	Muy raro	Acidosis metabólica (causalidad incierta a menos que sea por sobredosis de acetaminofén). Hipocalemia.
	Poco común	Ginecomastia. Hipoglucemia.
Sistema nervios	Común	Mareo, dolor de cabeza, nerviosismo.
	Poco común	Depresión, insomnio, confusión, labilidad emocional, somnolencia, meningitis aséptica con fiebre y coma.
	Raro	Parestesias, alucinaciones, sueños anormales.
	Muy raro	Estimulación paroxística, neuritis óptica, somnolencia, dificultad psicomotora, efectos extrapiramidales, tremor y convulsiones.
Órganos de los sentidos		
Visión	Poco común	Ambliopía, visión borrosa o disminuida, escotoma y/o cambio de color de la visión (desaparece al suspender la terapia).
Oído y laberinto	Muy raro	Vértigo.
	Común	<i>Tinnitus</i> (con ibuprofeno).
Circulatorio	Común	Edema, retención de líquidos (la retención de líquidos desaparece al discontinuar el tratamiento).
	Muy raro	Palpitaciones, taquicardia, arritmia y otras disritmias. Edema, hipertensión y falla cardíaca reportados con AINEs.
Respiratorio, torácico y mediastino	Poco común	Aumento de la viscosidad de secreciones.
	Muy raro	Asma, exacerbación del asma, broncoespasmo y disnea.
Gastrointestinal	Común	Dolor abdominal, diarrea, dispepsia, náuseas, malestar estomacal, vómito, flatulencias, constipación, ligero sangrado gastrointestinal que excepcionalmente puede causar anemia.

CLASIFICACIÓN DE ÓRGANOS Y SISTEMAS	FRECUENCIA	REACCIÓN ADVERSA
	Poco común	Úlcera péptica/gastrointestinal, perforación o hemorragia gastrointestinal, con síntomas de melena, hematemesis en ocasiones fatal, especialmente en ancianos. Estomatitis ulcerativa y exacerbación de la colitis y enfermedad de Crohn. Gastritis y pancreatitis.
	Muy raro	Esofagitis, estenosis intestinal.
Hepatobiliar	Muy raro	Daño hepático, falla hepática, (especialmente en tratamientos a largo plazo), función hepática anormal, hepatitis e ictericia. En sobredosis paracetamol puede causar falla hepática aguda, necrosis hepática y daño hepático.
Piel y tejido celular subcutáneo	Muy raro	Alopecia, hiperhidrosis, púrpura y fotosensibilidad. Dermatitis exfoliativa, reacción bulosa, incluyendo eritema multiforme, Síndrome de Stevens Johnson, necrólisis epidérmica tóxica. Casos severos de infecciones de la piel y tejidos blandos pueden ocurrir durante infecciones de varicela.
Renal y urinario	Poco común	Retención urinaria.
	Raro	Necrosis papilar (especialmente en terapias prolongadas).
	Muy raro	Varias formas de nefrotoxicidad, incluyendo nefritis intersticial, síndrome nefrótico y falla renal aguda y crónica (generalmente en caso de sobredosis o asociado a analgésicos múltiples) con paracetamol. Necrosis tubular aguda asociado con falla hepática. Carcinoma de células renales (asociado al uso crónico de paracetamol).
Generales y condiciones al sitio de administración	Muy raro	Fatiga y mialgias.
Investigación	Común	Incremento de: alanina aminotransferasa, gammaglutamiltransferasa, pruebas de funcionamiento hepático anormales con paracetamol. Incremento de urea y creatinina en sangre.
	Poco común	Incremento de: aspartato aminotransferasa, fosfatasa alcalina, creatinfosfoquinasa, conteo de plaquetas. Disminución de hemoglobina.
	Raro	Elevación del ácido úrico.

10. Interacciones medicamentosas y de otro género.

Interacciones entre paracetamol y otros medicamentos:

FÁRMACO	REACCIÓN ADVERSA
Acenocumarol y la warfarina	Incrementa el riesgo de sangrado.
Carbamacepina	Incrementa el riesgo de hepatotoxicidad.
Sulfinpirazona	Incrementa el riesgo de formación de metabolitos hepatotóxicos.
Alcohol (crónico) y agentes anticonvulsivantes.	En personas con consumo crónico de alcohol, se incrementa el riesgo de hepatotoxicidad aguda por paracetamol, que los que no consumen en forma crónica, por inducción de enzimas hepáticas microsomales.
Metoclopramida	Incremento de la absorción de paracetamol, los fármacos que favorecen el vaciamiento gástrico.
Propantelina, antidepresivos con propiedades anticolinérgicas y analgésicos narcóticos	Disminución de la absorción de paracetamol, sustancias que disminuyen el vaciamiento gástrico.
Probencid	La excreción y la concentración plasmática del paracetamol se pueden alterar.
Colestiramina	Reduce la absorción de paracetamol si se administra con una hora de diferencia.
Isoniacida y fármacos antituberculosos	Hepatotoxicidad severa a dosis terapéuticas de paracetamol o sobredosis moderadas.
Zidovudina y clotrimazol	Hepatotoxicidad severa.
Cloranfenicol	Incremento de la concentración plasmática de cloranfenicol

Interacciones entre ibuprofeno y otros medicamentos:

Fármaco	Reacción Adversa
Litio	Incremento de las concentraciones plasmáticas de Litio en plasma.
Warfarina	Ibuprofeno afecta la estabilidad de la Razón Normalizada Internacional y puede aumentar el riesgo de hemorragia severa, en ocasiones fatales, especialmente en tracto digestivo. Ibuprofeno y Warfarina únicamente pueden utilizarse combinados, si es estrictamente necesario.
Hipoglucemiantes orales	Incremento del efecto hipoglucemiante.
Metotrexato	Disminución de la depuración renal de Metotrexato.
Calcio antagonistas	Incrementa la presión sanguínea.
Inhibidores de ECA	Elevación de la presión sanguínea en un 16.6 %, pueden provocar natriuresis e hipercalcemia.
Beta bloqueadores	Cambios leves en la presión sanguínea, pueden provocar natriuresis e hiperpotasemia.
Diuréticos	Aumento de la presión sistólica.

Fármaco	Reacción Adversa
ASA	Aumento de los niveles plasmáticos de Ibuprofeno, incremento del riesgo de complicaciones gastrointestinales, potencializa el incremento de reacciones adversas, ibuprofeno puede inhibir de forma competitiva el efecto sobre la agregación plaquetaria de ASA a dosis bajas.
Paracetamol	No hay cambios en los parámetros farmacocinéticos de ibuprofeno.
Antiplaquetarios e ISRS	Incremento del riesgo de sangrado gastrointestinal al interferir con la estabilidad de INR, las hemorragias pueden llegar a ser fatales, especialmente del tracto gastrointestinal.
Glucósidos cardíacos	Ibuprofeno, puede aumentar los niveles plasmáticos.
Corticosteroides	Puede incrementar el riesgo de sangrado intestinal.
Zidovudina	Ibuprofeno puede prolongar el tiempo de sangrado.
Fenitoína, probencid y antidiabéticos	Posibles interacciones.
Tacrolimus, ciclosporina, sulfonilureas, inhibidores del CYP2C9.	Posibles interacciones por competir por la proteína plasmática.

La eficacia de los medicamentos antes mencionados, puede ser afectada o afectar la eficacia de (--)®.

11. Alteraciones de los resultados de pruebas de laboratorio:

El paracetamol puede alterar los valores de las determinaciones analíticas de ácido úrico y glucosa. Reducción (interferencia analítica) de glucosa cuando se utiliza el método de oxidasa-peroxidasa.

Exámenes de orina

La dosis terapéutica de paracetamol puede interferir con la determinación del ácido 5- hidroxindolacético (5-H1AA), causando resultados falsamente positivos. Determinaciones falsas pueden ser eliminadas, si se evita consumir paracetamol horas antes y durante la recolección de la muestra de orina.

Enmascaramiento de síntomas de infecciones

Los AINEs pueden enmascarar los síntomas de infecciones.

12. Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad:

Para Ibuprofeno

Se ha observado que la toxicidad subcrónica y crónica de ibuprofeno en los estudios en animales, se presenta principalmente como ulceraciones y daños al tracto gastrointestinal. La inhibición de la síntesis de prostaglandinas, puede afectar negativamente la gestación y/o el desarrollo del embrión/feto. Datos procedentes de estudios epidemiológicos sugieren un aumento del riesgo de aborto y de malformaciones

cardíacas y gastrosquisis, tras el uso de un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas en etapas tempranas de la gestación. El riesgo absoluto de malformaciones cardíacas se incrementó desde menos del 1%, hasta aproximadamente el 1.5%. Parece que el riesgo aumenta con la dosis y la duración del tratamiento.

En estudios preclínicos, la administración de un inhibidor de la síntesis de la prostaglandina, ha demostrado un aumento de pérdidas previas y posteriores a la implantación y a la letalidad embrio-fetal. Adicionalmente, el aumento en la incidencia de varias malformaciones, incluyendo las cardiovasculares, ha sido reportado en animales durante el periodo organogénico tras la administración de dicho inhibidor.

Durante el primer y segundo trimestre de gestación, el ibuprofeno no debe administrarse a no ser que se considere estrictamente necesario. Si utiliza ibuprofeno una mujer que intenta quedar embarazada, o durante el primer y segundo trimestre de la gestación, la dosis y la duración del tratamiento deben reducirse lo máximo posible.

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

- Toxicidad cardiopulmonar (con cierre prematuro del *ductus arteriosus* e hipertensión pulmonar).
- Disfunción renal, que puede progresar a fallo renal con oligo-hidramnios.
- Posible la prolongación del tiempo de sangrado, debido a un efecto de tipo antiagregante que puede ocurrir incluso a dosis muy bajas.
- Inhibición de las contracciones uterinas, que puede producir retraso o prolongación del parto.

Para Paracetamol

Se ha observado en estudios con ratones y ratas, el potencial de genotoxicidad y carcinogenicidad (tumores en el hígado y vejiga) a dosis hepatotóxicas de paracetamol. Sin embargo, se considera que esta actividad genotóxica y carcinogénica se encuentra relacionada con los cambios en el metabolismo de paracetamol cuando se presentan concentraciones/dosis altas, y no representan riesgo en el uso clínico.

En dosis no hepatotóxicas, el paracetamol no presentó teratogenicidad en ratones y en estudios con ratas, el paracetamol no provocó anomalías en el desarrollo intrauterino. Altas dosis de paracetamol, administradas vía oral, comprometieron el proceso de espermatogénesis y causaron atrofia testicular.

En un estudio de Cohortes que tuvo por objetivo evaluar la exposición prenatal a paracetamol, así como evaluar un incremento del riesgo de desarrollar déficit de atención con desorden de hiperactividad, como un problema del comportamiento o desorden de hiperactividad en niños, en este estudio se incluyeron 64,332 madres que tuvieron hijos nacidos vivos, con la exposición durante cualquier trimestre del embarazo a paracetamol, se concluyó que la exposición prenatal de paracetamol, puede incrementar el riesgo de desarrollar Déficit de Atención con Hiperactividad y de Síndrome de Hiperquinesia (Liew Z, 2013).

Fertilidad

Existe evidencia que indica que los medicamentos que inhiben la síntesis de prostaglandinas y ciclooxigenasa, pueden también afectar la fertilidad de la mujer tras causar un efecto en la ovulación.

Este efecto es reversible al suspender el uso del medicamento. El uso de este producto puede alterar la fertilidad femenina y no se recomienda en mujeres que están intentando concebir. En mujeres con dificultades para concebir o que están siendo sometidas a una investigación de fertilidad, se debería considerar la suspensión o supresión de este medicamento.

13. Dosis y vía de administración:

La dosis recomendada es de 1 tableta cada 6 horas, para administración oral y uso temporal únicamente. Si la intensidad de los sistemas lo amerita es tomar 2 tabletas cada 8 horas. No deben administrarse más de 6 tabletas al día y en no más de 3 días consecutivos.

Los efectos no deseables pueden ser minimizados si se utiliza la dosis efectiva más baja y durante el tiempo necesario más corto, para el control de los síntomas.

El paciente deberá de consultar a su doctor si los síntomas persisten o agravan, o si el medicamento es requerido por más de 3 días.

Adultos

En adultos, la dosis recomendada es de una tableta (500 mg paracetamol y 150 mg ibuprofeno) cada 6 horas. Si por la intensidad de los síntomas la indicación es tomar 2 tabletas (1000 mg paracetamol y 300 mg ibuprofeno), pueden tomarse cada 8 horas, considerando que la dosis máxima es de seis tabletas en 24 horas.

La dosis máxima recomendada es de 3000 mg paracetamol y 900 mg ibuprofeno al día, por no más de 3 días.

Geriátricos

No se requiere de ningún tipo de modificaciones a la dosis (ver sección 7). Los pacientes geriátricos tienen mayor riesgo de presentar reacciones adversas serias. Si un medicamento AINEs es necesario, la dosis efectiva más baja deberá ser utilizada y por el menor tiempo posible. Durante la terapia con el medicamento AINEs, el paciente deberá ser monitoreado regularmente por signos de hemorragia gastrointestinal.

Población pediátrica

PROXEGO 500 mg/150 mg tabletas recubiertas, está contraindicado en niños menores de 18 años (ver sección 6).

14. Manifestaciones y manejo de la sobredosificación o ingesta accidental:

Síntomas.-

Paracetamol

Daño hepático e incluso falla hepática, puede ocurrir tras una sobredosis con paracetamol. Los síntomas de sobredosis con paracetamol en las primeras 24 horas incluyen: palidez, náusea, vómito, anorexia y dolor estomacal. El daño hepático puede ser aparente entre 12-48 horas después de la ingestión de paracetamol. Se pueden presentar anormalidades del metabolismo de glucosa y acidosis metabólica. En

casos de intoxicación grave, la falla hepática podrá continuar con encefalopatía, coma y muerte. En la ausencia de daño hepático grave, se puede desarrollar falla renal aguda con necrosis tubular aguda. Se han reportado arritmias cardíacas. El daño hepático es probable en adultos que hayan tomado 10 g o más de paracetamol, debido a cantidades excesivas de un metabolito tóxico que se une irreversiblemente al tejido hepático.

Ibuprofeno

Los síntomas incluyen náusea, dolor abdominal y vómito, mareo, convulsiones y raramente, pérdida de la conciencia. Las características clínicas de la sobredosis que pueden resultar con ibuprofeno, son depresión del sistema nervioso central y del sistema respiratorio.

Manejo.-

Paracetamol

Aun cuando no haya síntomas o signos significativos, el tratamiento oportuno es esencial para el manejo de sobredosis de paracetamol, debido al riesgo de daño hepático, el cual puede presentarse después de unas horas o incluso manifestarse hasta días después.

Se aconseja recibir tratamiento médico inmediato a cualquier paciente que haya ingerido 7.5 g o más de paracetamol en las 4 horas posteriores a la ingesta. Se deberá realizar lavado gástrico. Terapias específicas para revertir el daño hepático con antidotos como acetilcisteína (intravenosa) o metionina (oral), deberán ser administradas en cuanto sea posible.

La acetilcisteína es más efectiva cuando se administra durante las primeras 8 horas después de la ingestión de la sobredosis, dicha efectividad se reduce de manera progresiva dentro de las 8 a 16 horas después de la ingestión de la sobredosis. Anteriormente se creía que no había beneficio si el tratamiento se iniciaba después de 15 horas de la sobredosis, y también que se agravaba el riesgo de encefalopatía hepática. Sin embargo, se ha demostrado que la administración tardía del tratamiento es seguro; asimismo, estudios clínicos que han incluido pacientes que han recibido el tratamiento hasta 36 horas después de la ingestión, sugieren que, los resultados benéficos se pueden observar aun después de las 15 horas posteriores de la ingestión.

Adicionalmente, la administración de acetilcisteína intravenosa ha demostrado que aun en aquellos pacientes que desarrollaron falla hepática fulminante, se observa una disminución en la morbilidad y mortalidad.

Una dosis inicial de 150 mg/kg de acetilcisteína en 200 mL de glucosa al 5%, se puede administrar de manera intravenosa en 15 minutos, seguida de una infusión intravenosa de 50 mg/kg en 500 mL de glucosa al 5% en 4 horas y continuada por 100 mg/kg en 1 litro de glucosa al 5%, por 16 horas. El volumen de los líquidos intravenosos debe ser modificado si el paciente es pediátrico.

Metionina es administrada por vía oral, se deben tomar 2.5 g cada 4 horas, como máximo 10 g. El tratamiento con metionina debe ser iniciado dentro de las 10 horas después de la ingestión de paracetamol; de lo contrario, no tendrá eficacia y se puede agravar el daño hepático.

Indicios de síntomas graves pueden no ser aparentes hasta los 4 o 5 días después de la sobredosis, los pacientes deberán ser cautelosamente observados por un extenso periodo de tiempo.

Ibuprofeno

El tratamiento deberá ser sintomático y debe apoyar e incluir la capacidad de mantener las vías respiratorias despejadas, así como el monitoreo cardíaco y de signos vitales hasta que el paciente se considere estable. El lavado gástrico únicamente se recomienda dentro de los 60 minutos después de la ingestión de la dosis fatal. Debido a que el fármaco es ácido y es excretado por medio de la orina, se considera teóricamente beneficioso administrar álcali para inducir diuresis.

En conjunto con los métodos de apoyo descritos anteriormente, el uso de carbón activado puede también ayudar a reducir la absorción y reabsorción de las tabletas de ibuprofeno.

15. Presentaciones:

Caja con 8, 10, 16, 20 ó 24 tabletas.

16. Recomendaciones sobre almacenamiento:

Conserve la caja bien cerrada

Protéjase de la luz. Consérvese a no más de 30 °C y humedad relativa no mayor a 65 %.

17. Leyenda de protección:

No se deje al alcance de los niños.

No se use durante el embarazo y la lactancia.

Si las molestias persisten consulte a su médico.

Literatura exclusiva para médicos.

En caso de Lactancia consulte a su médico

No se use en menores de 18 años

18. Nombre y domicilio del laboratorio:

Fabricado en la India y acondicionado por:

Sigma Laboratories Private Limited

6, 7, 8 Tivim Industrial Estate

Tivim, Mapusa, Goa 403526

India.

Para:

AFT Pharmaceuticals Ltd.

Level 1, 129 Hurstmere Road, Takapuna,

Auckland 0622 Nueva Zelanda.

Representante Legal e Importador en México:

Laboratorios Expanscience México, S.A. de C.V.
Boulevard Miguel de Cervantes Saavedra No. 233 Piso 11
Col. Granada, C.P. 11520, Miguel Hidalgo,
Ciudad de México, México.

Almacenado y distribuido por:

Laboratorios Expanscience México, S.A. de C.V.
Autopista México-Querétaro Km 34.5, Nave 6, interior 10,
Colonia. Rancho San Isidro, C.P. 54740
Cuautitlán Izcalli, Estado de México, México.

19. Número de registro de medicamento ante la Secretaría:

257M2018 SSA VI