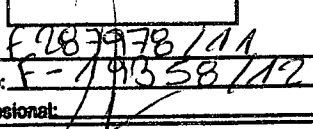


## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### PREDUALDI CÁPSULAS BLANDAS

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS OFICINA PRODUCTOS FARMACÉUTICOS NUEVOS
11 ABR 2012
N° Ref.: RF 287978/11
N° Registro: F-19358/12
Firma Profesional: 

#### COMPOSICIÓN:

Cada cápsula blanda contiene:

Paracetamol 325mg

Ibuprofeno 200mg

Excipientes (Macrogol 600, Macrogol 400, Propilen glicol, Hidroxido de potasio, Povidona, Agua purificada, Gelatina, Glicerina Sorbitol, Metilparabeno sódico, Propilparabeno sódico, Colorante FD & C Rojo No.3

#### CLASIFICACIÓN TERAPÉUTICA

Analgésico antipirético.

#### DESCRIPCIÓN:

PREDUAL DI es una asociación de Paracetamol e Ibuprofeno.

Paracetamol es un conocido analgésico antipirético con igual eficacia que el ácido acetil salicílico ~~por sin efectos ulcerogénicos.~~ **En las dosis indicadas el paracetamol no afecta a la mucosa gástrica, riñones ni a la coagulación sanguínea, pero sí al hígado.**

Ibuprofeno es un antiinflamatorio no esterooidal (AINE) derivado del ácido propiónico con actividad antipirética y antiinflamatoria, con buena tolerancia digestiva, vida media relativamente corta y rápida y completa eliminación.

#### FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

##### Ibuprofeno:

El mecanismo de acción de ibuprofeno es inhibir la actividad de la enzima ciclooxigenasa, por lo que impide la síntesis de prostaglandinas. En pacientes que utilizan este medicamento para tratamiento reumáticos se observa una disminución de la inflamación articular, del dolor y la duración de la rigidez matinal, lo que genera una mejoría en la potencia, la movilidad y el vigor corporal.

El Ibuprofeno altera la función plaquetaria y prolonga el tiempo de sangrado. Los pacientes que tienen intolerancia al ácido acetilsalicílico también pueden sufrir una reacción severa después de la administración de Ibuprofeno. Después de ingerido el fármaco se absorbe con rapidez, en término de una a dos horas se advierten sus concentraciones máximas en plasma. Su vida media plasmática es de aproximadamente 2 horas. El Ibuprofeno se liga ampliamente a las proteínas plasmáticas (99%) pero sólo ocupa una fracción de los sitios totales de unión de ellas. Pasa lentamente al interior de los espacios sinoviales y en ellos puede permanecer a concentraciones mayores en tanto disminuyen las del plasma. El Ibuprofeno y sus metabolitos pasan fácilmente la barrera placentaria. Los principales metabolitos son un compuesto hidroxilado y otro carboxilado. Después de su metabolismo hepático, la excreción del Ibuprofeno es rápida y completa; más del 90% de la dosis ingerida se excreta por la orina en forma de metabolitos y sus conjugados. El Ibuprofeno se ha utilizado en individuos con antecedentes de intolerancia gastrointestinal a otros AINES.

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
PREDUALDI CÁPSULAS BLANDAS****Paracetamol:**

El mecanismo de acción analgésica no está totalmente determinado. El paracetamol puede actuar predominantemente inhibiendo la síntesis de prostaglandinas a nivel del sistema nervioso central y en menor grado bloqueando la generación del impulso doloroso a nivel periférico. La acción periférica puede deberse también a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas o a la inhibición de la síntesis o de la acción de otras sustancias que sensibilizan los nociceptores ante estímulos mecánicos o químicos.

Probablemente, el paracetamol produce el efecto antipirético actuando a nivel central sobre el centro hipotalámico regulador de la temperatura, para producir una vasodilatación periférica que da lugar a un aumento de sudoración y de flujo de sangre en la piel y pérdida de calor. La acción a nivel central probablemente está relacionada con la inhibición de la síntesis de prostaglandinas en el hipotálamo.

Dosis únicas o repetidas de Paracetamol, no tienen efecto alguno en el aparato cardiovascular ni en el respiratorio, no surgen cambios ácido-básicos ni irrita la mucosa gástrica; no causa erosión ni hemorragia, tampoco genera efecto importante en plaquetas, tiempo de sangrado o en la excreción de ácido úrico. A dosis terapéuticas suele ser bien tolerado ~~y no presenta efectos tóxicos~~. El Paracetamol se absorbe rápida y completamente en el tracto gastrointestinal, alcanzando concentraciones plasmáticas máximas en 30 a 60 minutos.

Su vida media es de 2 a 3 horas, se metaboliza principalmente por el sistema microsomal hepático donde se conjuga un ácido glucurónico, ácido sulfúrico o cisteína. Es excretado como glucuronoide en la orina.

**INDICACIONES**

Alivio de procesos inflamatorios y dolorosos de intensidad leves o moderados que se acompañan de cuadros febriles.

**DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN**

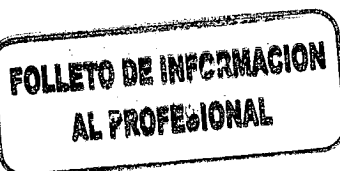
De acuerdo con la severidad y el tipo de trastorno doloroso o inflamatorio a tratar.

La dosis usual es de 1 comprimido cada **4 ó 6** horas, administrada con las comidas, de la cual debe ser reducida al nivel óptimo para cada paciente. **Si el dolor o la fiebre no responden a un comprimido, pueden utilizarse 2 comprimidos cada 6 horas, sin exceder de 6 comprimidos en 24 horas.** ~~La dosis máxima diaria no debe ser superior a 8 comprimidos.~~ **No administrar más de 4 gramos diarios de paracetamol.**

**CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula. No administrar PREDUALDI a pacientes en los que sea conocida la intolerancia al ácido acetilsalicílico **u otro AINEs**, manifestada por rinitis, urticaria, **polipos nasales, angioedema, broncoespasmo** o asma o **reacciones alérgicas o anafilactoideas asociadas a ácido acetilsalicílico u otro AINE.** En dichos ~~pacientes~~ **casos raros** se han reportado reacciones asmáticas y anafilácticas letales.

**No se debe usar AINEs con excepción a Ácido acetilsalicílico en pacientes en el período**



## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL PREDUALDI CÁPSULAS BLANDAS

### post operatorio inmediato a una cirugía de by pass coronario.

PREDUAL DI está contraindicado en enfermos con trastornos hematopoyéticos (trombocitopenia, anemia, leucopenia), úlcera péptica activa, sangrado gastrointestinal, hepatopatías y nefropatías graves, trastornos de la coagulación, así como en aquellos que reciben terapia anticoagulante.

### ADVERTENCIAS

- ♦ Síntomas de toxicidad gastrointestinales severa tales como inflamación, sangramiento, ulceración y perforación del intestino grueso y delgado pueden ocurrir en cualquier momento con o sin síntomas previos, en pacientes en terapia crónica con AINEs, por lo que se debe estar alerta frente a la presencia de síntomas de ulceración o sangrado.
- ♦ Se han producido reacciones anafilactoideas en pacientes asmáticos, sin exposición previa a AINEs, pero que han experimentado previamente rinitis con o sin pólipos nasales o que exhiben broncoespasmo potencialmente fatal después de tomar ácido acetilsalicílico u otro AINE.
- ♦ Debido al riesgo de que se produzcan eventos cardiovasculares severos con el uso de AINEs, a excepción del Ácido Acetilsalicílico, debe evaluarse cuidadosamente la condición del paciente antes de prescribir estos medicamento.

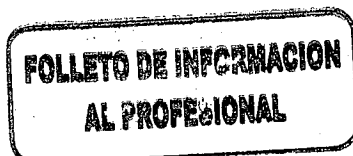
### PRECAUCIONES

- ♦ Se debe utilizar con precaución en pacientes con antecedentes ulcerosos y en aquellos con historial de descompensación cardíaca o hipertensión.
- ♦ Efectuar seguimiento de los pacientes en tratamiento crónico con AINEs por signos y síntomas de ulceración o sangramiento del tracto gastrointestinal.
- ♦ Efectuar monitoreo de transaminasas y enzimas hepáticas en pacientes en tratamiento con AINEs, especialmente en aquellos tratados con Nimesulida, Sulindaco, Diclofenaco y Naproxeno
- ♦ Usar con precaución en pacientes con compromiso de la función cardíaca, hipertensión, terapia diurética crónica, y otras condiciones que predisponen a retención de fluidos, debido a que los AINEs pueden causar la retención de fluidos además de edema periférico.
- ♦ Se puede producir insuficiencia renal aguda, nefritis intersticial con hematuria, síndrome nefrótico, proteinuria, hiperkalemia, hiponatremia, necrosis papilar renal y otros cambios medulares renales.



## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL PREUALDI CÁPSULAS BLANDAS

- ♦ Pacientes con falla renal preexistente están en mayor riesgo de sufrir insuficiencia renal aguda. Una descompensación renal se puede precipitar en pacientes en tratamiento por AINEs, debido a una reducción dosis dependiente en la formación de prostaglandinas afectando principalmente a ancianos, lactantes, prematuros, pacientes con falla renal, cardíaca o disfunción hepática, glomerulonefritis crónica deshidratación, diabetes mellitus, septicemia, pielonefritis y depleción de volumen extracelular en aquellos que están tomando inhibidores de la ECA, y/o diuréticos.
- ♦ El empleo de Ibuprofeno, al igual que otros fármacos de su clase, en afecciones inflamatorias no articulares debe ser, en principio, de corta duración. Esta debe ponderarse en función del riesgo de efectos adversos y los beneficios esperados.
- ♦ Debe usarse con precaución en aquellos pacientes con defectos intrínsecos de la coagulación y los que están sometidos a una terapia anticoagulante.
- ♦ Dado que Ibuprofeno se elimina principalmente por el riñón, los pacientes con insuficiencia renal deben monitorearse estrechamente y controlar muy bien la dosis a emplear, a fin de evitar acumulación del fármaco.
- ♦ ~~Por la posibilidad de sensibilidad cruzada, utilizar con precaución en pacientes con síntomas de broncoespasmo, rinitis alérgica, angioedema o urticaria inducida por ácido acetilsalicílico u otros antiinflamatorios analgésicos no esteroideos.~~
- ♦ Debe usarse con precaución en tratamientos prolongados, ya que aumenta el riesgo de reacciones renales. Es recomendable en tales circunstancias, que el paciente esté bajo estricta vigilancia médica.
- ♦ El tratamiento debe discontinuarse si se presentan síntomas tales como visión borrosa, disminución de la visión y cambios de color de la misma. El paciente debe ser examinado por un oftalmólogo.
- ♦ Cuando se administra concurrentemente con glucocorticoides en tratamientos prolongados, Ibuprofeno, al igual que otros antiinflamatorios no esteroideos, permite una reducción de la dosis del corticoide sistémico. Esta reducción debe hacerse en forma gradual, a fin de evitar los síntomas asociados con insuficiencia adrenal u otras manifestaciones resultantes de la baja brusca del corticoide administrado.
- ♦ En tratamientos prolongados existe la posibilidad de que ocurran determinadas reacciones adversas de muy escasa incidencia (sornolencia, mareos, vértigos, alteraciones visuales u otros efectos del SNC).
- ♦ No se recomienda su uso en niños menores de 12 años, ya que la seguridad del fármaco no se ha establecido.
- ♦ Los pacientes alcohólicos, con hepatitis vírica u otras hepatopatías tienen un riesgo mayor de una hepatotoxicidad por el paracetamol debido a que la conjugación del fármaco puede ser reducida. La depleción de las reservas de glutatión hepático limita la capacidad del hígado para conjugar el paracetamol, predisponiendo al paciente para nuevas lesiones hepáticas. Por lo tanto, en los pacientes con enfermedad hepática estable, se recomienda la administración de las dosis mínimas durante un máximo de 5 días.



## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL PREDUALDI CÁPSULAS BLANDAS

sobredosis se observan náuseas/vómitos, anorexia, y dolor abdominal con elevación de las enzimas hepáticas e hipoprotrombinemia. Pueden producirse hemorragias gastrointestinales secundarias a los bajos niveles de protrombina. La recuperación tiene lugar en cinco a diez días. Los niños tienen menor riesgo de desarrollar hepatotoxicidad, posiblemente debido a su diferente metabolismo.

Los fármacos y agentes que afectan a la función del citocromo P450 y el alcohol pueden agravar la intoxicación por paracetamol. También se ha sugerido que la administración de dosis elevadas en ayunas puede ser potencialmente hepatotóxica. En caso de sobredosis, el tratamiento de elección es la N-acetilcisteína, que actúa como donador de -SH en sustitución del glutatión.

El paracetamol puede producir necrosis tubular renal y nefropatía analgésica crónica, caracterizada por nefritis intersticial y necrosis papilar, sobre todo en pacientes tratados con dosis elevadas (> 4 g/día) de forma crónica, o después de una sobredosis. Es muy infrecuente que el fallo renal tenga lugar sin una hepatotoxicidad. El riesgo de complicaciones renales es mayor en pacientes alcohólicos, y en pacientes con enfermedad renal subyacente incluyendo nefropatía diabética.

Se ha descrito metahemoglobinemia después de dosis elevadas de paracetamol que puede ocasionar hemólisis y por tanto anemia hemolítica, con la correspondiente cianosis de las mucosas, uñas y piel. Los niños son más susceptibles que los adultos para desarrollar esta reacción adversa.

Otros efectos hematológicos comunicados con el paracetamol son neutropenias, leucopenia, trombocitopenia, y pancitopenia.

Las reacciones de hipersensibilidad pueden manifestarse por urticaria, eritema, rash y fiebre.

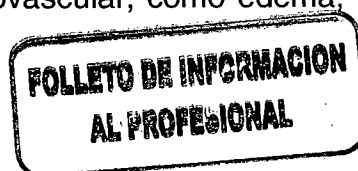
### **Asociados a Ibuprofeno:**

En general, Ibuprofeno es bien tolerado cuando se usa a dosis terapéuticas tratamientos de corta duración.

Los efectos adversos más frecuentes que se presentan con el uso de Ibuprofeno son trastornos gastrointestinales. El porcentaje de pacientes que presentan uno o más trastornos de este tipo comprenden un 4% a un 16%.

Se han reportado casos de ulceración péptica y sangramiento intestinal y reacciones de sensibilidad y trastornos visuales, y algunos con menor incidencia sobre el sistema nervioso central, como vértigo, cefalea y nerviosismo.

Otras reacciones de tipo cardiovascular, como edema, retención de líquidos, etc., son



## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL PREUARDI CÁPSULAS BLANDAS

- ♦ Los pacientes no deben automedicarse con paracetamol si consumen más de tres bebidas alcohólicas al día. Se debe sospechar una toxicidad por paracetamol en pacientes alcohólicos con niveles de aminotransferasa superiores a 1000 U/L, debiéndose entonces monitorizar los niveles del fármaco en sangre.
- ♦ La administración crónica de paracetamol debe ser evitada en pacientes con enfermedad renal crónica. Varios estudios han puesto de manifiesto que existe el riesgo de un desarrollo de necrosis papilar, fallo renal, o enfermedad renal terminal. Igualmente puede ser peligroso el uso de paracetamol cuando se administra para tratamiento de fiebre persistente en niños con malnutrición.
- ♦ Los pacientes con deficiencia de las G6PD (glucosa-6-fosfato deshidrogenasa) tienen un mayor riesgo de hemólisis.
- ♦ El paracetamol debe ser utilizado con precaución en los pacientes con asma que muestren sensibilidad a los salicilatos, por haberse detectado broncoespasmos moderados y reversibles cuando se administraron dosis de 1.000 y 1.500 mg. Deben evitarse dosis de más de 1 g en pacientes asmáticos que sean sensibles a la aspirina.
- ♦ Los síntomas de una infección aguda (dolor, fiebre, etc) pueden ser enmascarados durante un tratamiento con paracetamol en pacientes inmunosuprimidos.
- ♦ No administrar por más de 5 días en caso de dolor, por más de 3 días en caso de fiebre, o por más de 2 días en caso de dolor de garganta sin consultar al médico. Si después de usarlo por el período de tiempo que el médico lo señale los síntomas persisten o empeoran se debe consultar nuevamente al médico. El uso prolongado y de altas dosis de paracetamol, puede provocar severo daño hepático.

### Embarazo y Lactancia:

Debido a que el producto contiene Ibuprofeno no se recomienda su uso en embarazadas hasta no contar con ensayos clínicos adecuados, salvo estricta necesidad de su administración.

Del mismo modo, debido a los limitados estudios de la presencia y concentración de Ibuprofeno en la leche materna, no se recomienda su uso en madres en este período por los potenciales efectos adversos que pueden tener los inhibidores de prostaglandinas en los neonatos.

### **REACCIONES ADVERSAS**

Las reacciones adversas que se puedan presentar con este medicamento están directamente relacionadas con los activos, paracetamol e Ibuprofeno; es así como los posibles efectos secundario que se pueden presentar son:

### **Asociados a Paracetamol:**

El paracetamol es hepatotóxico aunque en la mayor parte de las ocasiones esta toxicidad es el resultado de una sobredosis o de dosis excesivas administradas crónicamente. La hepatotoxicidad inducida por el paracetamol se manifiesta como necrosis hepática, ictericia, hemorragias, y encefalopatía. Después de una sobredosis, las lesiones hepáticas se manifiestan a los 2 ó 3 días. En las 2-3 horas después de la

FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL PREUALDI CÁPSULAS BLANDAS

más bien escasos y generalmente cesan con la interrupción del tratamiento.

Otros efectos menos frecuentes son:

- ♦ Insuficiencia renal aguda en pacientes con deterioro del funcionamiento renal y problemas renales
- ♦ Alteraciones hepáticas
- ♦ Alteraciones neurológicas y de los órganos de los sentidos
- ♦ Alteraciones hematológicas y de coagulación
- ♦ Alteraciones dermatológicas
- ♦ Alteraciones respiratorias
- ♦ Meningitis aséptica

### INTERACCIONES

#### Con medicamentos:

PREDUAL DI puede potenciar el efecto de anticoagulantes, de medicamentos con actividad trombolítica y del cloranfenicol. Los barbitúricos y el alcohol pueden acelerar el metabolismo del Paracetamol e incrementar el riesgo de necrosis hepática. Asociar el uso de PREDUAL DI con otros antiinflamatorios no esteroideos, alcohol o esteroides, se incrementa el riesgo de alteraciones gastrointestinales incluyendo ulceración y hemorragia. Se ha reportado que el Ibuprofeno reduce la secreción tubular renal de metotrexato, lo que puede aumentar la toxicidad del mismo. En algunos pacientes el Ibuprofeno, puede reducir los efectos natriuréticos de los diuréticos.

El ibuprofeno puede antagonizar el efecto antihipertensivo de los agentes betabloqueadores y los inhibidores de la ECA. El fármaco produce un aumento importante en los niveles plasmáticos de litio y una disminución en su depuración renal, lo que incrementa la toxicidad del mismo.

El empleo de insulina o hipoglucemiantes orales junto con ibuprofeno, representa un incremento en el efecto de las drogas hipoglucemiantes. El Ibuprofeno puede aumentar los niveles séricos de digoxina.

#### Con resultados de laboratorios:

El paracetamol puede provocar falsas disminuciones y falsos-positivos en pruebas de glucemia, así como aumento de la TGO y TGP hepáticas. Raramente se ha asociado el Paracetamol con anemia, leucopenia o agranulocitosis.

El Ibuprofeno puede alterar las pruebas de deshidrogenasa láctica, transaminasas séricas, fosfatasa alcalina, urea, creatinina, glicemia y tiempo de sangrado. También se ha reportado con su uso prolongado neutropenia, agranulocitosis, anemia y eosinofilia.



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
PREUALDI CÁPSULAS BLANDAS****SOBREDOSIS**

Se han reportado dosis letales de Paracetamol a partir de la ingestión de 15 g con necrosis hepática y falla renal. Sin embargo la toxicidad hepática puede sobrevenir después de la ingestión de 10 g. Los síntomas de toxicidad hepática pueden no ser aparentes durante los primeros tres días de la ingestión de la sobredosis.

Los síntomas incluyen: palidez, náusea, vómito, dolor abdominal, hemorragia gastrointestinal, mareo, confusión, hipotensión, ictericia, arritmias cardíacas; se ha reportado hiperglucemia e hipoglucemia, necrosis tubular renal, daño hepático (insuficiencia), necrosis hepática, encefalopatía, coma y muerte. La sobredosis aguda de ibuprofeno se manifiesta con dolor abdominal, náusea, vómito, cefalea, somnolencia, letargia, cianosis, zumbido de oídos, depresión del SNC y convulsiones. Rara vez se presenta acidosis metabólica, coma, insuficiencia renal y apnea.

**Tratamiento:** Para que el tratamiento sea efectivo debe iniciarse dentro de las primeras 10 horas utilizando el antídoto específico para evitar daño hepático (necrosis) inducido por paracetamol. Aun desconociendo las concentraciones hemáticas del fármaco, deberá administrarse de inmediato acetilcisteína a dosis de carga de 140 mg/kg y 70 mg/kg como dosis de sostén. También se recomienda la inducción del vómito mediante jarabe de ipecacuana, cuya acción se facilita con la actividad física y la ingestión de 250 a 350 ml de agua, la dosis se repite a los 15 minutos si no ocurre la emesis.

Si no se puede inducir el vómito o está contraindicado por alteraciones del estado de conciencia, se efectúa lavado gástrico con solución salina. Los restos de medicamento se absorben administrando carbón activado en forma de suspensión espesa en agua. Se puede administrar hidrocortisona I.V., alcalinizar la orina, forzar la diuresis y realizar diálisis para prevenir daño hepático por los metabolitos tóxicos del paracetamol. Puede administrarse diazepam para controlar las crisis convulsivas

**BIBLIOGRAFÍA**

- ♦ <http://www.drugs.com/pro/nordette.html>
- ♦ Micromedex Healthcare Series. Drugdex Database. Martindale - The Complete Drug Referente
- ♦ Manual Farmacoterapéutico, On Line.
- ♦ PDR Electronic Library

