



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Disposición

Número:

Referencia: EX-2023-19137397-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2023-19137397-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma PFIZER S.R.L. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada IBUPIRAC FLEX / IBUPROFENO - CLORZOXAZONA Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / IBUPROFENO 400 mg y 600 mg- CLORZOXAZONA 250 mg; aprobada por Certificado N° 41.320.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma PFIZER S.R.L. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada IBUPIRAC FLEX / IBUPROFENO - CLORZOXAZONA Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / IBUPROFENO 400 mg y 600 mg- CLORZOXAZONA 250 mg; los nuevos proyectos de prospectos obrantes en los documentos IF-2023-30237066-APN-DERM#ANMAT e IF-2023-30236968-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 41.320, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2023-19137397-APN-DGA#ANMAT

Js

ab

Digitally signed by GARAY Valéria Teresa
Date: 2023.04.17 17:49:21 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.04.17 17:49:27 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

IBUPIRAC FLEX
IBUPROFENO 400 mg
CLORZOAZONA 250 mg
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta

Industria Argentina

COMPOSICIÓN:

Cada comprimido recubierto de Ibupirac Flex contiene:

IBUPROFENO: 400 mg

CLORZOAZONA: 250 mg

Excipientes: Ac-Di-Sol, Avicel, Almidón de maíz, Aerosil, Lactosa, Indigotina L.A. 29%, Óxido de hierro amarillo, Povidona, Estearato de Magnesio, Metilparabeno, Polietilenglicol, Methocel, Talco, Dióxido de titanio.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Analgésico. Antiinflamatorio no esteroideo. Miorrelajante.

Código ATC: M01A E51

INDICACIONES:

Está indicado para dolores y calambres de la musculatura esquelética en casos de entorsis y de luxación, mialgias, tortícolis, cefaleas tensionales, lesiones musculares traumáticas, lumbago, espondiloartrosis, síndrome cervical.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:

Acción farmacológica:

Ibuprofeno es un agente antiinflamatorio no esteroideo, derivado del ácido propiónico. El principio activo reside en la inhibición de la ciclooxigenasa y, consecuentemente, en la inhibición de los prostanoïdes E2, prostaglandina I2, y tromboxano A2. El ibuprofeno inhibe a la ciclooxigenasa (COX) que cataliza la conversión del ácido araquidónico en endoperóxidos, que a su vez son los precursores de las prostaglandinas. Los estudios clínicos controlados han demostrado la actividad de ibuprofeno para el control del dolor y la inflamación, asociada con una reducción significativa de los efectos colaterales gastrointestinales. Los pacientes que han manifestado efectos adversos gastrointestinales cuando se lo comparó con aspirina, demostraron mejor tolerancia con ibuprofeno, aunque deben continuar siendo controlados cuidadosamente.

Los estudios clínicos con ibuprofeno han demostrado, también, sus propiedades analgésicas y antifebriles.

Clorzoxazona es un relajante muscular de acción central. Los datos disponibles de experiencias con animales, así como de estudios en humanos indican que la clorzoxazona actúa sobre todo en el nivel de la médula espinal y de las áreas subcorticales del cerebro donde inhibe los arcos reflejos multisinápticos implicados en producir y mantener el espasmo del músculo esquelético de etiología variada. El resultado clínico es una reducción del espasmo del músculo esquelético con alivio del dolor y aumento de la movilidad de los músculos implicados.

Farmacocinética:

Rápida absorción luego de la administración oral. Los niveles séricos pico se alcanzan 1 a 2 horas después de la dosis. La presencia de alimentos altera en grado mínimo la biodisponibilidad del ibuprofeno. En estudios de biodisponibilidad realizados en adultos, se observó que la administración conjunta de antiácidos que contenían hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio no interfirió en la absorción del ibuprofeno.

La vida media de ibuprofeno en individuos sanos y en pacientes con trastornos renales y hepáticos es de 1,8 a 3,5 horas. Se metaboliza rápidamente por el hígado (hidroxilación, carboxilación) y se elimina principalmente por la orina (1% libre y 14% conjugado). Su unión a las proteínas plasmáticas es de

LLD_Arg_CDSv14_17Feb2022_v1

aproximadamente 99%. Virtualmente, 24 horas después de la última dosis, la excreción de ibuprofeno es completa.

La clorzoxazona tiene una buena absorción oral. Los niveles en sangre del clorzoxazona se pueden detectar en humanos durante los primeros 30 minutos y los niveles máximos se pueden alcanzar, en la mayoría de los individuos cerca de 1 a 2 horas después de la administración oral de la clorzoxazona. La clorzoxazona se metaboliza y se excreta rápidamente en la orina, sobre todo en una forma conjugada con el glucurónido. Menos del 1% de una dosis de clorzoxazona se excreta sin cambios en orina en 24 horas.

POSOLOGÍA:

Dosis de ataque: 2 comprimidos.

Dosis de mantenimiento: 1 comprimido cada 6 a 8 horas.

Dosis mínima: 3 comprimidos por día. Dosis máxima: 8 comprimidos por día.

El ibuprofeno no debe ser administrado por más de 10 días sin supervisión médica. Si el dolor persiste o si se modifican los síntomas, deberá consultarse al médico.

Debería utilizarse la dosis efectiva más baja por el menor período de tiempo necesario para el alivio de los síntomas.

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad al ibuprofeno, clorzoxazona, a la aspirina, a otros agentes antiinflamatorios, o a algún componente de la fórmula.

Pacientes con antecedentes de síndrome de poliposis nasal, angioedema, asma, broncoespasmo, rinitis aguda, urticaria o manifestaciones alérgicas inducidas por aspirina u otros antiinflamatorios no esteroides.

Enfermedades infecciosas intestinales (como ser enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa).

Úlcera gastroduodenal activa o hemorragias gastrointestinales (dos o más episodios de úlcera comprobada o de sangrado).

Insuficiencia hepática severa (Child Pugh clase C)

Insuficiencia renal severa (clearance de creatinina menor de 30 mL/min).

Falla cardíaca severa.

La clorzoxazona está contraindicada en pacientes con intolerancia conocida al medicamento.

No debe ser utilizado durante el embarazo, período de lactancia, ni en lactantes o niños.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:

- El ibuprofeno no está indicado para dolores de origen gastrointestinal. El ibuprofeno puede interferir con el efecto antiagregante plaquetario de la aspirina (ver INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS). Los pacientes deberán consultar con el médico si siguen tratamiento con ácido acetilsalicílico y toman ibuprofeno para combatir el dolor.

- La actividad antipirética, analgésica y antiinflamatoria del ibuprofeno puede reducir la fiebre, el dolor y la inflamación, así como puede disminuir su utilidad como signos diagnósticos en la detección de infecciones o complicaciones de presuntas condiciones dolorosas no infecciosas y no inflamatorias.

- La coadministración de ibuprofeno con otros AINEs, incluyendo inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 (COX-2), debe ser evitada, debido al alto riesgo de ulceración gastrointestinal o hemorragia.

- **Los efectos adversos pueden ser minimizados administrando la menor dosis efectiva durante el menor tiempo posible que permita el control de los síntomas.**

- Hemorragia gastrointestinal, ulceración y perforación: En algún momento del tratamiento se han reportado con todos los AINEs casos de hemorragia gastrointestinal, úlcera y perforación, que puede ser fatal y que se manifiesta con o sin síntomas o historia previa de eventos gastrointestinales serios.

LLD_Arg_CDSv14_17Feb2022_v1

- La frecuencia es mayor en los pacientes de edad avanzada. Estos pacientes deben comenzar su tratamiento con la dosis más baja posible, y deberá considerarse una terapia en combinación con agentes de protección (por ejemplo, misoprostol o inhibidores de la bomba de protones), el mismo tratamiento deberá considerarse en pacientes que requieran dosis bajas de aspirina u otros medicamentos que incrementan el riesgo gastrointestinal.
- Aquellos pacientes con antecedentes de toxicidad gastrointestinal, especialmente los pacientes de edad avanzada deberán informar todo síntoma abdominal inusual (especialmente las hemorragias gastrointestinales), sobre todo al inicio del tratamiento. Se debe tener cuidado en los pacientes que reciban concomitantemente medicación que incremente el riesgo de ulceración y hemorragias, como en el caso de los corticoesteroides orales, agentes antiplaquetarios como la aspirina, anticoagulantes como la warfarina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o alcohol (ver INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS).
- Cuando ocurra una hemorragia o ulceración gastrointestinal en pacientes que reciban ibuprofeno, deberá suspenderse el tratamiento.
- Los pacientes con antecedentes de enfermedades inflamatorias gastrointestinales (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn) deberán recibir AINEs con precaución ya que la enfermedad de base puede exacerbarse.
- Deberán tomarse precauciones en pacientes que tengan antecedentes de hipertensión arterial y/o falla cardíaca ya que se ha informado retención de líquido, hipertensión y edema en asociación a una terapia con AINEs (ver REACCIONES ADVERSAS).
- Estudios clínicos sugieren que el ibuprofeno, particularmente en altas dosis (≥ 2400 mg diarios) se encuentra relacionado a un incremento de riesgos de eventos trombóticos arteriales (por ejemplo, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular). En general, estudios epidemiológicos no sugieren que dosis bajas (por ejemplo ≤ 1200 mg diarios) estén relacionadas a un mayor riesgo de infartos de miocardio.
- Se han reportado muy raramente reacciones serias en la piel, algunas de ellas fatales, incluyendo pustulosis exantémica aguda generalizada (AGEP), el síndrome de reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis tóxica epidérmica, en asociación a una terapia con AINEs (ver REACCIONES ADVERSAS), siendo mayor el riesgo de estas reacciones al comienzo de la terapia. El ibuprofeno deberá discontinuarse con la aparición de erupción, lesiones mucosas u alguna otra manifestación de hipersensibilidad (ver REACCIONES ADVERSAS).
- El ibuprofeno, como todos los AINES, puede precipitar broncoespasmo, e inducir ataques de asma u otras reacciones de hipersensibilidad. Factores de riesgo son: asma bronquial, fiebre del heno, pólipos nasales o enfermedad respiratoria crónica. Esto aplica también a pacientes que presenten reacciones alérgicas (por ejemplo, reacciones cutáneas, picazón, urticaria) al ibuprofeno u a otros AINEs.
- Existe cierta evidencia que señala que drogas que inhiben la síntesis de ciclooxigenasa/prostaglandina pueden causar trastornos en la fertilidad femenina por un efecto sobre la ovulación. Este trastorno es reversible con el retiro de la medicación.
- Antecedentes o presencia de disfunciones hepáticas. Puede producir alteraciones en los niveles de transaminasas. Si las alteraciones en las pruebas de la función hepática persisten o empeoran, se desarrollan signos y síntomas compatibles con alteraciones hepáticas, o si aparecen manifestaciones sistémicas (por ejemplo: eosinofilia, erupción, etc.), el ibuprofeno debe ser discontinuado. Raramente se ha reportado hepatotoxicidad grave.

- Antecedentes o presencia de disfunciones renales. En pacientes de riesgo (aquellos con hipovolemia real o efectiva o aquellos con insuficiencia renal previa) se puede desencadenar una insuficiencia renal aguda o una exacerbación de la insuficiencia preexistente, que usualmente revierten al suspender la medicación. Raramente, se han reportado casos de nefritis intersticial aguda y/o síndrome nefrótico.
- Raramente se han reportado escotomas, alteración en la visión de los colores y/o visión borrosa o disminuida. Ante el desarrollo de estas alteraciones se debe discontinuar el uso de ibuprofeno y realizar un examen oftalmológico que incluya un campo visual central y evaluación de la visión de los colores.
- Los pacientes con Lupus eritematoso sistémico y enfermedad mixta del tejido conectivo pueden tener un mayor riesgo de contraer meningitis aséptica con fiebre y coma.
- Enmascaramiento de síntomas de infecciones subyacentes: Ibupirac Flex puede enmascarar síntomas de infección, lo que puede llevar a un retraso en el inicio del tratamiento apropiado y de este modo al empeoramiento de las consecuencias de una infección. Esto ha sido observado en la neumonía adquirida en la comunidad (NAC) bacteriana y complicaciones bacterianas de la varicela. Cuando Ibupirac Flex se administra para la fiebre o el alivio del dolor relacionadas a una infección, se aconseja el monitoreo de dicha infección. En una situación extrahospitalaria, el paciente debería consultar a un médico si los síntomas persisten o empeoran.
- Se ha reportado raramente toxicidad hepatocelular seria (incluyendo fatal) en los pacientes que recibían clorzoxazona. El mecanismo es desconocido pero parece ser idiosincrático e impredecible. Los factores que predisponen a los pacientes a este acontecimiento raro no se conocen. Los pacientes deben ser instruidos para informar signos y/o síntomas tempranos de hepatotoxicidad tales como fiebre, erupción, anorexia, náuseas, vómitos, fatiga, dolor en el cuadrante superior derecho, orina oscura, o ictericia. La clorzoxazona se debe discontinuar inmediatamente y consultar al médico si alguno de estos signos o síntomas se desarrollan. El uso de clorzoxazona también debe ser discontinuado si el paciente desarrolla enzimas hepáticas anormales (por ejemplo: AST, ALT, fosfatasa alcalina y bilirrubina). El uso concomitante del alcohol o de otros depresores del Sistema Nervioso Central puede tener un efecto aditivo. La clorzoxazona se debe utilizar con precaución en pacientes con alergias conocidas o con una historia de reacciones alérgicas a las drogas. Si una reacción de sensibilidad ocurre, por ejemplo, urticaria, enrojecimiento o picazón de la piel, el medicamento debe ser interrumpido. Si se observan algunos síntomas que sugieren disfunción hepática, el medicamento debe ser discontinuado.

Uso en ancianos: Los pacientes de edad avanzada poseen una frecuencia mayor de padecer reacciones adversas a los AINEs, en especial las hemorragias intestinales y perforaciones, las cuales pueden ser fatales.

Uso en pediatría: No se aconseja la utilización de estas presentaciones de ibuprofeno en este grupo etario.

Pruebas de laboratorio: Fueron observados en asociación a tratamientos con ibuprofeno elevados niveles de transaminasas, creatinina, urea y bilirrubina en sangre.

EMBARAZO

No se recomienda el uso de ibuprofeno durante el embarazo.

El tratamiento puede afectar adversamente al embarazo y/o al desarrollo embrionario. Estudios en animales y en humanos sugieren un riesgo aumentado de abortos espontáneos, malformaciones cardíacas y gastrosquisis luego de utilizar ibuprofeno. En animales, la administración de inhibidores de la síntesis de prostaglandinas mostró un aumento de pérdida pre y post implante y letalidad embrionaria. Además, se ha informado un aumento de casos de malformaciones en animales, incluyendo cardiovasculares, cuando se les administró un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas durante el período organogénico. Puede existir inhibición de las contracciones uterinas que resultan en un atraso o prolongación del trabajo de parto, así como también una prolongación del tiempo de sangrado debido al efecto antiplaquetario. La administración

LLD_Arg_CDSv14_17Feb2022_v1

del ibuprofeno en el embarazo tardío puede conducir a un cierre prematuro del ductus arterioso e hipertensión pulmonar o a disfunción renal fetal que puede progresar a una falla renal con oligohidramnios. El volumen del líquido amniótico de mujeres embarazadas tomando ibuprofeno, debería ser estrechamente monitorizado. Tales efectos pueden ocurrir poco después del inicio del tratamiento y son usualmente reversibles con la discontinuación.

El uso seguro de clorzoxazona no se ha establecido con respecto a los efectos nocivos posibles sobre el desarrollo fetal. Por lo tanto, debe ser utilizado en mujeres con potencial de maternidad solamente cuando, en el juicio del médico, las ventajas potenciales compensen los riesgos posibles.

LACTANCIA

No se recomienda el uso de Ibupirac Flex durante el período de lactancia.

El ibuprofeno puede pasar en pequeñas cantidades a leche materna, pero el riesgo de afectar al bebé parece improbable a las dosis terapéuticas. Si el tratamiento fuera prolongado o si se administraran cantidades mayores deberá considerarse interrumpir el amamantamiento.

Interacciones medicamentosas.

Al igual que con el resto de los AINEs, con el ibuprofeno pueden producirse interacciones con otros medicamentos.

- Anticoagulantes orales y heparina: Podrían aumentar el riesgo de hemorragia.
- Litio: El ibuprofeno puede producir una elevación de los niveles plasmáticos de litio, así como una reducción en su depuración renal.
- Diuréticos: En algunos pacientes el ibuprofeno puede reducir el efecto natriurético de la furosemida y de las tiazidas.
- AINEs: Pueden aumentar los potenciales efectos adversos propios de esta clase de medicamentos.
- Ácido acetilsalicílico: El ibuprofeno ha mostrado interferir con el efecto de inhibición de agregación plaquetaria del ácido acetilsalicílico. Este efecto puede ser significativo si se usa ácido acetilsalicílico con cubierta entérica y/o dosis múltiples de ibuprofeno. Cuando se usa ácido acetilsalicílico de liberación rápida (es decir, sin cubierta entérica), deberá tomarse una sola dosis de ibuprofeno 2 horas posteriores o por lo menos 8 horas antes de la ingesta del ácido acetilsalicílico para evitar la disminución del efecto de este último.
- Ciclosporina: Los niveles de ciclosporina pueden incrementar los riesgos de nefrotoxicidad.
- Agentes antiplaquetarios e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina: Incrementa el riesgo de hemorragia gastrointestinal.
- Diuréticos ahorradores de potasio: Hiperpotasemia.
- Corticosteroides: Incrementa el riesgo de ulceración o hemorragia gastrointestinal.
- Metotrexato: El ibuprofeno, al igual que la mayoría de los AINEs, disminuye la eliminación renal de metotrexato produciendo niveles plasmáticos elevados y prolongados, y aumentando el riesgo de toxicidad.
- Sales de oro: Aun cuando los AINEs se utilicen comúnmente en forma simultánea con compuestos de oro en el tratamiento de la artritis, debería tenerse en cuenta la posibilidad de que el uso concomitante pueda aumentar el riesgo de efectos adversos renales.

El ibuprofeno es un fármaco de alta unión a proteínas y, por lo tanto, podría desplazar a otras drogas unidas a proteínas. Debido a ello, se necesita un monitoreo médico cuidadoso respecto de la dosis de otros fármacos de alta unión a proteínas.

- Inhibidores de la enzima convertidora de la Angiotensina: Reducción del efecto antihipertensivo por inhibición de las prostaglandinas vasodilatadoras por el AINE.
- Alcohol: Se incrementa el riesgo de daño a la mucosa gastrointestinal y el tiempo de sangrado.

IBUPIRAC FLEX contiene clorzoxazona por lo que no debe administrarse con alcohol, antidepresivos, antihistamínicos, narcóticos, neurolépticos o sedantes ya que puede potenciar los efectos depresores de estos fármacos.

LLD_Arg_CDSv14_17Feb2022_v1

REACCIONES ADVERSAS

Riesgos cardiovasculares:

Los AINEs pueden causar un pequeño aumento del riesgo de eventos tromboticos CV graves, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular, que puede ser fatal. Este riesgo puede aumentar con la duración del uso. El aumento relativo de este riesgo parece ser similar en aquellos con o sin enfermedad CV conocida o factores de riesgo CV. Sin embargo, los pacientes con enfermedad cardiovascular o factores de riesgo para las enfermedades CV pueden tener un riesgo mayor en términos de incidencia absoluta, debido a su mayor tasa de referencia (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES). El ibuprofeno está contraindicado para el tratamiento del dolor perioperatorio en la fijación de injerto de bypass de arteria coronaria y cirugía (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Riesgos gastrointestinales:

Los AINEs causan un aumento del riesgo de eventos adversos gastrointestinales graves incluyendo hemorragia, ulceración y perforación del estómago o intestinos (delgado y grueso), que puede ser fatal. Estos acontecimientos pueden ocurrir en cualquier momento durante el uso y sin síntomas de advertencia. Los pacientes ancianos tienen mayor riesgo de eventos gastrointestinales graves (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Otros eventos adversos que se han reportado se mencionan a continuación:

Sistema Hemático y Linfático

Se reportaron casos aislados de anemia debido a hemorragia, leucopenia, trombocitopenia, pancitopenia y agranulocitosis. También se reportaron casos de inhibición de la agregación plaquetaria, mayor tiempo de sangrado.

Trastornos cardíacos y vasculares

Se han informado en asociación con AINEs casos de edema, hipertensión y fallas cardíacas. Estudios clínicos sugieren que el uso del ibuprofeno, particularmente en altas dosis (≥ 2400 mg diarios) se encuentra relacionado a un incremento de riesgos de eventos tromboticos arteriales (por ejemplo, infarto de miocardio o de ataque súbito).

Trastorno del oído y del laberinto

Tinnitus.

Trastornos oculares

Trastornos visuales.

Trastornos gastrointestinales

Puede ocurrir úlcera péptica, perforación o hemorragia gastrointestinal, a veces fatal, especialmente en pacientes de edad avanzada. Se ha informado asimismo luego de la administración: náuseas, vómitos, diarrea, flatulencia, constipación, dispepsia, dolor abdominal, melena, hematemesis, ulceración bucal, exacerbación de la colitis y de la enfermedad de Crohn (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES). Menos frecuentemente se ha reportado gastritis.

Trastornos generales

Fatiga.

Trastornos hepato-biliares

Deterioro hepático pasajero.

Trastornos del Sistema Inmunológico

LLD_Arg_CDSv14_17Feb2022_v1

Reacciones alérgicas y anafilácticas, shock anafiláctico (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES). Reacciones de hipersensibilidad con las respectivas manifestaciones clínicas y de laboratorio que incluyen síndrome asmático, reacciones leves a moderadas que pueden afectar la piel, tracto respiratorio, gastrointestinal, y sistema cardiovascular, incluyendo a síntomas como erupción, urticaria, edema, prurito, insuficiencia cardiorrespiratoria, y muy raramente reacciones severas, incluyendo informes de shocks anafilácticos.

Trastornos del Sistema Nervioso/Trastornos Psiquiátricos

Cefaleas, vértigo, insomnio, agitación, irritabilidad, estado de confusión y desorientación, en casos aislados depresión y reacciones psicóticas. En casos raros se reportaron síntomas de meningitis asépticas como ser: rigidez de nuca, cefalea, náuseas, vómitos, fiebre y desorientación, particularmente en pacientes con trastornos autoinmunes existentes (lupus eritematoso sistémico, enfermedad del tejido conectivo mixto).

Trastornos renales y urinarios

Deterioro renal, falla renal aguda, síndrome nefrótico, nefritis intersticial y necrosis papilar renal.

Trastornos de piel y tejido subcutáneo

AGEP, alopecia, DRESS, urticaria, erupción, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, reacciones de fotosensibilidad, reacciones ampulosas incluido el síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (muy raro).

La clorzoxazona es generalmente bien tolerada. Es posible, en casos raros, que la clorzoxazona se pueda haber asociado con sangrado gastrointestinal. Somnolencia, vértigo, mareos, cansancio, sensación de cabeza vacía, o excitación se pueden observar en algún paciente ocasional. Raramente, erupciones de piel de tipo alérgicas, petequias o equimosis pueden desarrollarse durante el tratamiento. El edema angioneurótico o las reacciones anafilácticas son extremadamente raras. No hay evidencia que la droga cause daño renal.

Raramente, el paciente puede observar la decoloración de la orina, resultado de un metabolito fenólico de la clorzoxazona. Se desconoce su significado clínico.

SOBREDOSIFICACIÓN:

Los síntomas de sobredosis con ibuprofeno más frecuentemente informados incluyen dolores abdominales, náuseas, vómitos, letargia, somnolencia, cefaleas, tinnitus y ataxia. En casos severos: raramente apnea (niños muy pequeños), síndrome de insuficiencia respiratoria, acidosis metabólica, coma, falla renal aguda, rabdomiólisis, hipotensión, y puede desarrollarse hipotermia. Estos son más frecuentes luego de la ingestión de cantidades mayores de 400 mg/kg. Los síntomas de sobredosis con clorzoxazona informados incluyen malestares gastrointestinales, tales como náuseas, vómitos, diarrea, mareos, vértigo, confusión, cefaleas. Puede presentarse una marcada pérdida del tono muscular, depresión respiratoria con una respiración rápida e irregular, y retracción intercostal y subesternal. Puede haber hipotensión, pero no se han observado casos de shock.

El tratamiento de la sobredosis aguda de ibuprofeno es principalmente de apoyo y sintomático. No hay antídotos específicos. Se pueden considerar la emesis y/o el lavado gástrico y/o el carbón activado dependiendo de la cantidad ingerida y el tiempo transcurrido desde la ingesta. Se aconsejan las medidas de apoyo necesarias, según el estado del paciente y, además, por tratarse de un medicamento ácido que se excreta en la orina, se aconseja la administración de álcalis y la inducción de la diuresis.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962 – 6666 / 2247

- Hospital A. Posadas: (011) 4654 - 6648 / 4658 - 7777

CONSERVACIÓN:

Conservar en lugar seco y fresco, a temperatura no superior a 25°C.

PRESENTACIÓN:

LLD_Arg_CDSv14_17Feb2022_v1

Envases con 10 y 20 comprimidos recubiertos.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
No utilizar después de la fecha de vencimiento.

Especialidad medicinal autorizada por el ministerio de salud - Certificado n° 41.320

Pfizer S.R.L.
Carlos Berg 3669, C.A.B.A., Argentina.
Dirección Técnica: María Cecilia Lezcano, Farmacéutica.

Para mayor información respecto al producto, comunicarse al teléfono (011) 4788 7000

Fecha última revisión: .../.../...
LPD: 17/Feb/2022

LLD_Arg_CDSv14_17Feb2022_v1



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-19137397 PROSP 400

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.03.20 08:59:40 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.03.20 08:59:40 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

IBUPIRAC FLEX 600
IBUPROFENO
CLORZOAZONA
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta

Industria Argentina

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto contiene:

Núcleo: IBUPROFENO 600 mg – CLORZOAZONA 250 mg

Exc.: Ac-Di-Sol, Avicel PH 101, Avicel PH 102, Almidón de maíz, Aerosil 200, Lactosa monohidrato, Indigotina L.A. 29%, Óxido de hierro amarillo, Povidona K30, Estearato de Magnesio.

Cubierta: Metilparabeno sódico, Lactosa monohidrato, Polietilenglicol 6000, Methocel E5 (Hipromelosa), Talco, Dióxido de titanio, Indigotina L.A. 29%, Óxido de hierro amarillo.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Analgésico. Antiinflamatorio no esteroideo. Miorrelajante.

INDICACIONES

Dolores y calambres de la musculatura esquelética en casos de entorsis y de luxación, mialgias, tortícolis, cefaleas tensionales, lesiones musculares traumáticas, lumbago, espondiloartrosis, síndrome cervical.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Acción farmacológica:

Ibuprofeno es un agente antiinflamatorio no esteroideo, derivado del ácido propiónico, que actúa por inhibición de la síntesis de prostaglandinas. Los estudios clínicos controlados han demostrado la actividad de ibuprofeno para el control del dolor y la inflamación, asociada con una reducción significativa de los efectos colaterales gastrointestinales. Los pacientes que han manifestado efectos adversos gastrointestinales con aspirina, demostraron mejor tolerancia con ibuprofeno, aunque deben continuar siendo controlados cuidadosamente.

Los estudios clínicos con ibuprofeno han demostrado, también, sus propiedades analgésicas y antifebriles. Clorzoxazona es un relajante muscular de acción central que actuaría a nivel espinal y subcortical inhibiendo el reflejo asociado con los espasmos musculares.

Farmacocinética:

Ibuprofeno tiene una rápida absorción luego de la administración oral. Los niveles séricos pico se alcanzan 1 a 2 horas después de la dosis y las concentraciones no cambian con el ayuno. Las comidas pueden disminuir ligeramente la biodisponibilidad de ibuprofeno cuando se administra inmediatamente después de las comidas. Los antiácidos no alteran la absorción de ibuprofeno.

La vida media de ibuprofeno es de 1,8 a 2,0 horas. Se metaboliza rápidamente y elimina en la orina (1% libre y 14% conjugado), virtualmente la dosis completa dentro de las 24 horas de ingerida.

La clorzoxazona tiene una buena absorción oral, se metaboliza a nivel hepático, su vida media es de 1,1 hora y la eliminación se realiza predominantemente por vía renal.

POSOLOGÍA

1 comprimido cada 8 horas.

Dosis máxima: 4 comprimidos por día.

Debería utilizarse la dosis efectiva más baja por el menor período de tiempo necesario para el alivio de los síntomas.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al ibuprofeno o a la clorzoxazona.

LLD_Arg_CDSv12&13_24Mar2021&06Jul2021_v1

En individuos con antecedentes de síndrome de poliposis nasal o hipersensibilidad (por ejemplo: broncoespasmo, erupción cutánea o angioedema) inducida por aspirina u otros antiinflamatorios no esteroideos.

No debe ser utilizado durante el embarazo, período de lactancia, ni en lactantes o niños.

Insuficiencia renal y/o hepática severa.

Miastenia.

Úlcera gástrica o duodenal en actividad.

ADVERTENCIAS

Los antiinflamatorios no esteroideos han demostrado toxicidad gastrointestinal. Si bien ibuprofeno es uno de los AINEs con menor toxicidad, se aconseja no administrarlo a pacientes con antecedentes de úlcera péptica o hemorragia digestiva. Toxicidad hepatocelular (incluso fatal) ha sido reportada raramente en pacientes que recibían clorzoxazona. El mecanismo por el que la misma ocurre es desconocido, pareciendo atribuible a una reacción de tipo idiosincrática e impredecible. No se conocen factores predisponentes para este raro evento. Los pacientes deben ser alertados para que comuniquen al médico tempranamente, signos y síntomas de hepatotoxicidad tales como fiebre, erupción, anorexia, náuseas, vómitos, fatiga, dolor abdominal, orina oscura y/o ictericia. La clorzoxazona debe ser discontinuada inmediatamente y consultar al médico para realizar los análisis pertinentes. En base a los resultados obtenidos, no deberá reiniciarse el tratamiento con clorzoxazona si aparecen valores anormales de enzimas hepáticas tales como AST, ALT, fosfatasa alcalina y bilirrubina.

PRECAUCIONES

Al igual que con los demás antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), con ibuprofeno deberá tenerse en cuenta que:

- El ibuprofeno no está indicado para dolores de origen gastrointestinal. El ibuprofeno puede interferir con el efecto antiagregante plaquetario de la aspirina (ver INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS). Los pacientes deberán consultar con el médico si siguen tratamiento con ácido acetilsalicílico y toman ibuprofeno para combatir el dolor.
- La actividad antipirética, analgésica y antiinflamatoria del ibuprofeno puede reducir la fiebre, el dolor y la inflamación, así como puede disminuir su utilidad como signos diagnósticos en la detección de infecciones o complicaciones de presuntas condiciones dolorosas no infecciosas y no inflamatorias.
- La coadministración de ibuprofeno con otros AINEs sistémicos diferentes a la aspirina, incluyendo inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 (COX-2), deben ser evitados, debido al alto riesgo de ulceración o hemorragia.
- **Los efectos adversos pueden ser minimizados administrando la menor dosis efectiva durante el menor tiempo posible que permita el control de los síntomas.**
- Hemorragia gastrointestinal, ulceración y perforación: En algún momento del tratamiento se han reportado con todos los AINEs casos de hemorragia gastrointestinal, úlcera y perforación, que puede ser fatal y que se manifiesta con o sin síntomas o historia previa de eventos gastrointestinales serios.
- La frecuencia es mayor en los pacientes de edad avanzada. Estos pacientes deben comenzar su tratamiento con la dosis más baja posible, y deberá considerarse una terapia en combinación con agentes de protección (por ejemplo, misoprostol o inhibidores de la bomba de protones), el mismo tratamiento deberá considerarse en pacientes que requieran dosis bajas de aspirina u otros medicamentos que incrementan el riesgo gastrointestinal.
- Aquellos pacientes con antecedentes de toxicidad gastrointestinal, especialmente los pacientes de edad avanzada deberán informar todo síntoma abdominal inusual (especialmente las hemorragias gastrointestinales), sobre todo al inicio del tratamiento. Se debe tener cuidado en los pacientes que reciban concomitantemente medicación que incrementa el riesgo de ulceración y hemorragias, como en el caso de los corticosteroides orales, agentes antiplaquetarios como la aspirina, anticoagulantes como la warfarina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o alcohol (ver INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS).

- Cuando ocurra una hemorragia o ulceración en pacientes que reciban ibuprofeno, deberá suspenderse el tratamiento.
- Los pacientes con antecedentes de enfermedades inflamatorias gastrointestinales (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn) deberán recibir AINEs con precaución ya que la enfermedad de base puede exacerbarse.
- Se aconseja no administrar a pacientes con antecedentes de asma o síndrome de poliposis nasal.
- Si bien su efecto antiagregante plaquetario es menor que el de la aspirina, debe ser utilizado con precaución en pacientes con alteraciones en la coagulación o bajo terapia anticoagulante.
- Puede producir retención de líquido y edemas, por ende, deberá utilizarse con precaución en pacientes con hipertensión o descompensación cardíaca.
- Raramente se han reportado escotomas, alteración de la visión de colores y/o disminución de la agudeza visual, estos defectos fueron reversibles al suspender la medicación.
- En pacientes de riesgo (aquellos con hipovolemia real o efectiva o aquellos con insuficiencia renal previa) se puede desencadenar una insuficiencia renal aguda o una exacerbación de la insuficiencia preexistente que usualmente revierten al suspender la medicación. Raramente se han reportado casos de nefritis intersticial o síndrome nefrótico.
- Raramente se han reportado casos de meningitis aséptica, el 50% han sido en mujeres con Lupus Eritematoso Sistémico, que han mejorado luego de la suspensión de la medicación.
- Se ha observado disminución en los niveles de hemoglobina y del hematocrito especialmente durante el tratamiento crónico y a altas dosis.
- Los AINEs pueden causar un mayor riesgo de eventos CV trombóticos serios, infarto miocárdico y accidentes cerebrovasculares, que pueden ser fatales. Este riesgo puede aumentar con la duración del uso. El aumento relativo de este riesgo parece ser similar en aquellos con o sin enfermedad CV conocida o factores de riesgo CV. Sin embargo, los pacientes con una enfermedad CV ya existente o factores de riesgo CV, podrían correr un riesgo mayor en términos de incidencia absoluta, debido a su mayor tasa de referencia.
- Se han reportado muy raramente reacciones serias en la piel con ibuprofeno, algunas de ellas fatales, incluyendo pustulosis exantémica aguda generalizada (AGEP), el síndrome de reacción a la droga con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis tóxica epidérmica, en asociación a una terapia con AINEs (ver REACCIONES ADVERSAS), siendo mayor el riesgo de estas reacciones al comienzo de la terapia. El ibuprofeno deberá discontinuarse con la aparición de erupción, lesiones mucosas o alguna otra manifestación de hipersensibilidad (ver REACCIONES ADVERSAS).
- Enmascaramiento de síntomas de infecciones subyacentes: IBUPIRAC FLEX 600 puede enmascarar síntomas de infección, lo que puede llevar a un retraso en el inicio del tratamiento apropiado y de este modo al empeoramiento de las consecuencias de una infección. Esto ha sido observado en la neumonía adquirida en la comunidad (NAC) bacteriana y complicaciones bacterianas de la varicela. Cuando IBUPIRAC FLEX 600 se administra para la fiebre o el alivio del dolor relacionadas a una infección, se aconseja el monitoreo de dicha infección. En una situación extrahospitalaria, el paciente debería consultar a un médico si los síntomas persisten o empeoran.

Uso en ancianos: Los pacientes de edad avanzada poseen una frecuencia mayor de padecer reacciones adversas a los AINEs, en especial las hemorragias intestinales y perforaciones, las cuales pueden ser fatales.

Uso pediátrico: No se aconseja la utilización de estas presentaciones de ibuprofeno en este grupo etario.

IBUPIRAC FLEX 600 contiene clorzoxazona por lo que no debe administrarse en pacientes con glaucoma o miastenia.

Pruebas de laboratorio

Durante los tratamientos crónicos se recomienda el monitoreo continuo de los pacientes, aún los asintomáticos, previendo la producción de úlceras o hemorragias digestivas.

Embarazo

No se recomienda el uso de ibuprofeno durante el embarazo.

El tratamiento puede afectar adversamente al embarazo y/o al desarrollo embrionario. Estudios en animales y en humanos sugieren un riesgo aumentado de abortos espontáneos, malformaciones cardíacas y gastrosquisis luego de utilizar ibuprofeno. En animales, la administración de inhibidores de la síntesis de prostaglandinas mostró un aumento de pérdida pre y post implante y letalidad embrionaria. Además, se ha informado un aumento de casos de malformaciones en animales, incluyendo cardiovasculares, cuando se les administró un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas durante el período organogénico. Puede existir inhibición de las contracciones uterinas que resultan en un atraso o prolongación del trabajo de parto, así como también una prolongación del tiempo de sangrado debido al efecto antiplaquetario. La administración del ibuprofeno en el embarazo tardío puede conducir a un cierre prematuro del ductus arterioso e hipertensión pulmonar o a disfunción renal fetal que puede progresar a una falla renal con oligohidramnios. El volumen del líquido amniótico de mujeres embarazadas tomando ibuprofeno, debería ser estrechamente monitorizado. Tales efectos pueden ocurrir poco después del inicio del tratamiento y son usualmente reversibles con la discontinuación.

El uso seguro de clorzoxazona no se ha establecido con respecto a los efectos nocivos posibles sobre el desarrollo fetal. Por lo tanto, debe ser utilizado en mujeres con potencial de maternidad solamente cuando, en el juicio del médico, las ventajas potenciales compensen los riesgos posibles.

Lactancia

No se recomienda el uso de IBUGRAC FLEX 600 durante el período de lactancia.

El ibuprofeno puede pasar en pequeñas cantidades a leche materna, pero el riesgo de afectar al bebé parece improbable a las dosis terapéuticas. Si el tratamiento fuera prolongado o si se administraran cantidades mayores deberá considerarse interrumpir el amamantamiento.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Al igual que con el resto de los AINEs, con el ibuprofeno pueden producirse interacciones con otros medicamentos.

- 1) **Anticoagulantes orales y heparina:** podrían aumentar el riesgo de hemorragia.
- 2) **Litio:** el ibuprofeno puede producir una elevación de los niveles plasmáticos de litio, así como una reducción en su depuración renal.
- 3) **Diuréticos:** en algunos pacientes el ibuprofeno puede reducir el efecto natriurético de la furosemida y de las tiazidas.
- 4) **AINE:** pueden aumentar los potenciales efectos adversos propios de esta clase de medicamentos.
- 5) **Metotrexato:** el ibuprofeno, al igual que la mayoría de los AINEs, disminuye la eliminación renal de metotrexato produciendo niveles plasmáticos elevados y prolongados, y aumentando el riesgo de toxicidad. Si el uso concomitante fuera necesario, se recomienda que el tratamiento con AINEs se discontinue por espacio de 12 a 24 horas antes y por lo menos hasta 12 horas después de la administración de una infusión de dosis altas de metotrexato o hasta que la concentración plasmática de metotrexato haya disminuido a niveles no tóxicos.
- 6) **Sales de oro:** aun cuando los AINE se utilicen comúnmente en forma simultánea con compuestos de oro en el tratamiento de la artritis, debería tenerse en cuenta la posibilidad que el uso concomitante pueda aumentar el riesgo de efectos adversos renales.

IBUPIRAC FLEX 600 contiene clorzoxazona por lo que no debe administrarse con alcohol, antidepresivos, antihistamínicos, narcóticos, neurolépticos o sedantes ya que puede potenciar los efectos depresores de estos fármacos.

REACCIONES ADVERSAS

Los más frecuentes son los **gastrointestinales** (de 4 a 16%). Ocasionales: náuseas, dolor epigástrico, pirosis, diarrea, vómitos, indigestión, constipación, flatulencia. Raros: úlcera gastroduodenal, hemorragia intestinal, pancreatitis, melena, gastritis, hepatitis, ictericia, alteraciones de las pruebas de la función hepática.

LLD_Arg_CDSv12&13_24Mar2021&06Jul2021_v1

Sistema nervioso central: *Ocasionales:* mareos, cefaleas, nerviosismo. *Raros:* depresión, insomnio, confusión, labilidad emocional, somnolencia, meningitis aséptica con fiebre y coma.

Dermatológicos. *Ocasionales:* erupción y prurito. *Raros:* AGEP, alopecia, DRESS, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, erupciones vesiculoampollosas, necrosis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, urticaria, reacciones de fotosensibilidad.

Sensoriales. *Ocasionales:* tinnitus. *Raros:* pérdida de la visión, ambliopía (visión borrosa o disminuida, escotomas o alteraciones en la visión de los colores).

Hematológicos. *Raros:* neutropenia, agranulocitosis, anemia aplásica, anemia hemolítica, trombocitopenia con o sin púrpura, eosinofilia, disminución de la hemoglobina y el hematocrito.

Metabólicos/ endócrinos. *Ocasionales:* disminución del apetito.

Cardiovasculares. *Ocasionales:* edema y retención hídrica que responden a la discontinuación de la terapia. *Raros:* palpitaciones, aumentos de la presión arterial, insuficiencia cardíaca congestiva en pacientes con función cardíaca marginal.

Alérgicos. *Raros:* síndrome de dolor abdominal, fiebre, escalofríos, náuseas y vómitos, anafilaxia y broncoespasmo.

Renales. *Raros:* insuficiencia renal aguda en pacientes con deterioro funcional renal preexistente, aumentos del clearance de creatinina, azoemia, poliuria, cistitis, hematuria.

Misceláneos. *Raros:* sequedad de boca y ojos, úlceras gingivales, rinitis.

Con la administración de clorzoxazona se ha descrito sedación, mareos e hiperexcitabilidad, más raramente se ha descrito confusión, parestesias, erupciones alérgicas y hepatotoxicidad (ver ADVERTENCIAS).

SOBREDOSIFICACIÓN

El tratamiento de la sobredosis aguda de ibuprofeno es principalmente de apoyo y sintomático. No hay antídotos específicos. Se pueden considerar la emesis y/o el lavado gástrico y/o el carbón activado dependiendo de la cantidad ingerida y el tiempo transcurrido desde la ingesta. Se aconsejan las medidas de apoyo necesarias, según el estado del paciente y, además, por tratarse de un medicamento ácido que se excreta en la orina, se aconseja la administración de álcalis y la inducción de la diuresis.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247
- Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777

CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura no superior a 30°C.

PRESENTACIÓN

Envases con 10 y 20 comprimidos recubiertos.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

No utilizar después de la fecha de vencimiento

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N° 41.320

PFIZER S.R.L.

Carlos Berg 3669, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

Dirección Técnica: María Cecilia Lezcano, Farmacéutica

Para mayor información respecto al producto comunicarse al teléfono (011) 4788-7000

Fecha de última revisión: -

LPD: 17/Feb/2022



SIMUNIC Veronica Paula
CUIL 27232572138

LLD_Arg_CDSv14_17Feb2022_v1



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-19137397 PROSP 600

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 5 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.03.20 08:59:31 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.03.20 08:59:32 -03:00