

PROYECTO DE PROSPECTO

ACTRON FLEX RÁPIDA ACCIÓN

IBUPROFENO 400 mg + CLORZOXAZONA 250 mg

Cápsulas blandas

Venta bajo receta

Industria Argentina

FÓRMULA

Cada cápsula blanda contiene:

Ibuprofeno 400 mg

Clorzoxazona 250 mg

Excipientes:

Polietilenglicol 400 370 mg

Hidróxido de Potasio 43% P/P 105 mg

Lecitina de soja 13,3 mg

Aceite de siliconas 1000 1,7 mg

Gelatina 245,633 mg

Solución Sorbitol / Sorbitan 123,522 mg

Amarillo de Quinoleína 0,056 mg

Amarillo Ocaso 0,007 mg

Dioxido de titanio 2,948 mg

Triglicéridos de Cadena media trazas

ACCIÓN TERAPEUTICA:

Analgésico. Antiinflamatorio no esteroide. Miorrelajante.

Código ATC: M01AE01.

INDICACIONES:

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

ACCIÓN FARMACOLÓGICA:

FARMACODINAMIA:

Ibuprofeno es un agente antiinflamatorio no esteroide, 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.

POSOLÓGIA – MODO DE ADMINISTRACIÓN

Vía de administración oral.

Adultos y mayores de 12 años:

1 cápsula blanda cada 6 u 8 horas. Mientras los síntomas persistan, el intervalo mínimo entre dosis puede ser de 6 horas, sin exceder la dosis máxima de 3 cápsulas blandas de 400 mg (1200 mg/día). Para pacientes con sensibilidad estomacal, se recomienda tomar preferentemente después de las comidas. No tomar por más de 5 días para el dolor o 3 para la fiebre. Si los síntomas persisten o empeoran por más de 48 / 72 horas consulte a su médico.

No usar en niños menores de 12 años.

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad al ibuprofeno, a la clorzoxazona o a alguno de los excipientes del producto. En individuos con antecedentes de síndrome de poliposis nasal o hipersensibilidad (por ejemplo: broncoespasmo, rash cutáneo o angioedema) inducida por aspirina u otros antiinflamatorios no esteroides. No debe ser utilizado durante el embarazo, período de lactancia, ni en lactantes o niños.

Insuficiencia cardíaca, renal y/o hepática severa. Miastenia. Antecedentes o presencia de úlcera péptica, hemorragia o perforación gastrointestinal.

ADVERTENCIAS:

No se recomienda el uso de ibuprofeno en casos de dolor de origen gastrointestinal. Los antiinflamatorios no esteroides han demostrado toxicidad gastrointestinal. 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, rash, anorexia, náuseas, vómitos, fatiga, dolor abdominal, orina oscura y/o ictericia. La clorzoxazona debe ser discontinuada inmediatamente y consultar con el 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.

El uso de ibuprofeno en forma concomitante con otros AINEs, incluyendo inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2, debe ser evitado, para evitar el riesgo incrementado de ulceración o sangrado y otros efectos adversos.

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

PRECAUCIONES:

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

- Si bien el ibuprofeno es el AINE con menor toxicidad gastrointestinal, se aconseja no administrar a pacientes con antecedentes de úlcera péptica o hemorragia digestiva.

- 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 antecedentes de 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. Existe un riesgo de insuficiencia renal en niños y adolescentes deshidratados.
- Raramente se han reportado casos de meningitis aséptica, el 50% de ellos 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.

ACTRON FLEX RÁPIDA ACCIÓN contiene clorzoxazona por lo que no debe administrarse en pacientes con glaucoma o miastenia.

Pacientes de edad avanzada:

La frecuencia de las reacciones adversas provocadas por los AINEs, especialmente el sangrado gastrointestinal y la perforación (que puede ser fatal) es mayor en los pacientes de edad avanzada.

Pacientes pediátricos:

Hay riesgo de fallo renal en niños deshidratados y adolescentes.

Sangrado gastrointestinal, ulceración y perforación:

Se han reportado con todos los AINEs en algún cualquier momento del tratamiento hemorragia gastrointestinal, úlcera y perforación, que puede ser fatal y que se manifiesta con o sin pródromos o historia previa de eventos gastrointestinales serios.

El riesgo de sangrado gastrointestinal, ulceración o perforación es mayor a mayores dosis de AINEs en pacientes con antecedentes de úlceras, en particular cuando se encuentren complicados con hemorragias o perforación, así como también en pacientes de edad avanzada. Estos pacientes deben comenzar su tratamiento con la dosis más baja existente; y deberá considerarse una terapia en combinación con agentes de protección (p. ej. misoprostol o inhibidores de la bomba de protones); el mismo tratamiento deberá considerarse en pacientes que requieran dosis bajas de ácido acetilsalicílico u otras drogas que incrementan el riesgo GI.

Aquellos pacientes con antecedentes de enfermedad GI, especialmente los pacientes de edad avanzada, deberán informar todo síntoma abdominal inusual (especialmente los sangrados GI), sobre todo al inicio del tratamiento. Debe tenerse cuidado con pacientes que reciban concomitantemente medicación que incremente el riesgo de ulceración y hemorragias, como en el caso de los corticosteroides orales, anticoagulantes como la warfarina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o agentes antiplaquetarios tales como el ácido acetilsalicílico (ver: "Interacciones").

Cuando ocurra un sangrado 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 precauciones ya que la enfermedad basal puede exacerbarse.

Efectos cardiovasculares y cerebrovasculares:

Deberán monitorearse apropiadamente y asesorar a los pacientes que tengan antecedentes de hipertensión y/o leve a moderada insuficiencia cardíaca congestiva, ya que se ha informado retención de líquidos y edema asociados a la terapia con AINEs (ver "Reacciones Adversas").

Estudios clínicos y epidemiológicos sugieren que el uso de ibuprofeno, particularmente en altas dosis (2.400 mg diarios), podrían estar relacionados con un pequeño incremento de riesgo de eventos tromboticos arteriales como infarto de miocardio o ACV. En general, estudios epidemiológicos no sugieren que dosis bajas de ibuprofeno (p.ej. \leq 1.200 mg diarios) estén asociados a un mayor riesgo de eventos tromboticos arteriales, particularmente infartos de miocardio (ver "Reacciones Adversas").

Pacientes con hipertensión no controlada, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad isquémica del corazón ya establecida, enfermedad arterial periférica, y/o enfermedad cerebrovascular deberían solo ser tratados con ibuprofeno luego de una cuidadosa consideración y se debería evitar la administración de altas dosis (2400mg). Una consideración similar debe realizarse antes de iniciar un tratamiento prolongado en pacientes con factores de riesgo de eventos cardiovasculares (por ejemplo, hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, fumadores), particularmente si se requieren altas dosis de ibuprofeno (2400mg).

Efectos dermatológicos:

Se han reportado muy raramente reacciones serias en la piel, algunas de ellas fatales, incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de Steven's–Johnson, necrólisis tóxica epidérmica en asociación a una terapia con AINEs. Los pacientes que se encuentran al comienzo de la terapia tienen mayor riesgo, la aparición de la reacción ocurre dentro del primer mes de tratamiento en la mayoría de los casos. La administración de ibuprofeno deberá discontinuarse con la primer aparición de rash, lesiones mucosas u alguna otra manifestación de hipersensibilidad.

Reacciones anafilácticas:

El ibuprofeno puede precipitar broncoespasmo e inducir ataques de asma u otras reacciones de hipersensibilidad, así como existe riesgo de Síndrome de eosinofilia y síntomas multisistémicos (síndrome Dress). Algunos factores de riesgo incluyen asma bronquial preexistente, fiebre de Heno, pólipos nasales, sensibilidad al ácido acetilsalicílico o enfermedades respiratorias crónicas. Esto también aplica a pacientes con reacciones alérgicas (por ej. reacciones cutáneas, comezón, urticaria) al ibuprofeno u otros AINEs.

Otros:

Pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) y enfermedad mixta del tejido conectivo pueden presentar un riesgo mayor a contraer meningitis aséptica.

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: ver CONTRAINDICACIONES.

Lactancia: ver CONTRAINDICACIONES.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS:

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

1) **Ácido acetilsalicílico:** La administración concomitante de ibuprofeno y ácido acetilsalicílico, en general, no es recomendable debido a que puede incrementar el riesgo de reacciones adversas. Los datos experimentales sugieren que el ibuprofeno puede inhibir el efecto de las dosis bajas del ácido acetilsalicílico en la agregación plaquetaria cuando se administran concomitantemente. Sin embargo, las limitaciones de esa información y la extrapolación incierta de la información ex vivo de la situación clínica implica que no se puedan dar conclusiones firmes del uso regular de ibuprofeno, y no se considera probable un efecto clínico relevante por su uso ocasional.

2) **Anticoagulantes orales y heparina:** podrían aumentar el riesgo de hemorragia.

3) **Litio:** el ibuprofeno puede producir una elevación de los niveles plasmáticos de litio, así como una reducción en su depuración renal.

4) **Antihipertensivos y diuréticos:** Dado que los AINEs pueden disminuir el efecto de estos fármacos, en algunos pacientes con función renal comprometida (p. Ej., Pacientes deshidratados o pacientes de edad avanzada con función renal comprometida), la administración conjunta de un inhibidor de la ECA o un antagonista de la angiotensina II y agentes que inhiben la ciclooxigenasa puede dar lugar a un mayor deterioro de la función renal, incluida la posible insuficiencia renal aguda, que generalmente es reversible. Estas interacciones deben considerarse en pacientes que toman un coxib concomitantemente con inhibidores de la ECA o antagonistas de angiotensina II. Por lo tanto, la combinación debe administrarse con precaución, especialmente en los ancianos. Los pacientes deben estar adecuadamente hidratados y se debe considerar la monitorización de la función renal después del inicio de la terapia concomitante, y periódicamente a partir de entonces. Los diuréticos pueden aumentar el riesgo de nefrotoxicidad de los AINE. En algunos pacientes el ibuprofeno puede reducir el efecto natriurético de la furosemida y de las tiazidas.

5) **Diuréticos ahorradores de potasio:** Mayor riesgo de hipercalcemia.

6) **Corticoesteroides:** Mayor riesgo de ulceración gastrointestinal o sangrado.

7) **Glucósidos cardíacos:** Los AINE pueden exacerbar la insuficiencia cardíaca, reducir la TFG y aumentar los niveles de glucósido en plasma.

8) **Ciclosporina:** Mayor riesgo de nefrotoxicidad.

9) Mifepristona: Los AINE no deben usarse durante 8-12 días después de la administración de mifepristona ya que pueden reducir su efecto.

10) Tacrolimus: Posible aumento del riesgo de nefrotoxicidad cuando los AINE se administran con tacrolimus.

11) Zidovudina: Mayor riesgo de toxicidad hematológica cuando se administran AINE con zidovudina. Hay evidencia de un mayor riesgo de hemartrosis y hematoma en hemofílicos con VIH (+) que reciben tratamiento concurrente con zidovudina e ibuprofeno.

12) Antibióticos de quinolona: Los datos en animales indican que los AINE pueden aumentar el riesgo de convulsiones asociadas con los antibióticos de quinolona. Los pacientes que toman AINEs y quinolonas pueden tener un mayor riesgo de desarrollar convulsiones.

13) Alcohol: Mayor riesgo de daño y sangrado de la mucosa gastrointestinal

14) Otros AINES e inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2: Evitar el uso concomitante de dos o más AINES, dado que pueden aumentar los potenciales efectos adversos.

15) 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 discontinúe 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.

16) 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 que el uso concomitante pueda aumentar el riesgo de efectos adversos renales.

ACTRON FLEX RÁPIDA ACCIÓN 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:

Las siguientes reacciones adversas se han observado e informado durante el tratamiento con ibuprofeno con las siguientes frecuencias: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raro ($< 1/10.000$), desconocido (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Gastrointestinales: *Poco frecuentes*: náuseas, dolor abdominal, dispepsia. *Raros*: diarrea, vómitos, constipación, flatulencia. *Muy Raros*: úlcera gastroduodenal, hemorragia intestinal, melena, hematemesis a veces fatal, particularmente en ancianos, así como estomatitis ulcerosa y gastritis.

Frecuencia no conocida: Estenosis intestinal tipo diafragma (especialmente en tratamientos de largo plazo), exacerbación de colitis ulcerosa y de la enfermedad de Crohn, hepatitis, ictericia, alteraciones de las pruebas de la función hepática. pirosis, indigestión, pancreatitis.

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

Dermatológicos. *Desconocido:* rash, prurito y alopecia. *Poco frecuentes:* urticaria, prurito, erupción cutánea. *Muy raros:* Dermatitis exfoliativas y ampollas incluyendo eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET).

Sensoriales. *Desconocido:* 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. *Desconocido:* disminución del apetito.

Cardiovasculares. *Desconocido:* 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 y necrosis papilar (especialmente en el uso a largo plazo), asociada con un aumento de la urea sérica y el edema, aumentos del clearance de creatinina, azoemia, poliuria, cistitis, hematuria. *Frecuencia no conocida:* insuficiencia renal, síndrome nefrótico, nefritis intersticial.

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, rashes alérgicos y hepatotoxicidad (ver advertencias).

Sanguíneos y del sistema linfático. *Muy raros:* trastornos hematopoyéticos (anemia, leucopenia, trombocitopenia, pancitopenia, agranulocitosis).

Hepatobiliares. *Muy raros:* Insuficiencia hepática transitoria.

Trastornos del sistema inmunitario.

Poco frecuentes: urticaria, prurito, erupción cutánea. *Muy raros:* reacciones de hipersensibilidad severas que incluyen anafilaxia (que incluyen reacciones anafilácticas / anafilactoides y shock), angioedema (hinchazón facial, de lengua o laríngea), disnea, taquicardia, hipotensión. Dermatitis exfoliativas y ampollosas que incluyen eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET). *Desconocido:* exacerbación del asma y broncoespasmo.

Investigaciones. *Desconocidos:* alanina aminotransferasa aumentada, creatinina en sangre aumentada, aspartato aminotransferasa E aumentada, urea en sangre aumentada, bilirrubina en sangre aumentada.

SOBREDOSIFICACIÓN:

En casos de sobredosis aguda, se aconseja vaciar el estómago induciendo el vómito o por lavado gástrico, mantener una vía aérea despejada y monitorear los signos cardíacos y vitales. La administración de carbón activado puede disminuir la absorción de la droga. Se aconsejan las medidas de apoyo necesarias, según el estado del paciente y, además, por tratarse de una droga ácida que se excreta en la orina, se aconseja la administración de álcalis y la inducción de la diuresis. Si se presentan convulsiones frecuentes o prolongadas, se deberá tratar con diazepam o lorazepam intravenoso. En caso de asma, proporcionar broncodilatadores.

En niños, la ingestión de más de 400 mg/kg puede causar síntomas. En adultos, el efecto dosis-respuesta es menos claro. La vida media en sobredosis es de 1.5-3 horas.

Síntomas: La mayoría de los pacientes que han ingerido cantidades clínicamente importantes de algún AINE no desarrollarán más que náuseas, vómitos, dolor epigástrico o, más raramente, diarrea. Tinnitus, dolor de cabeza y sangrado gastrointestinal también son posibles. En las intoxicaciones más graves, se observa toxicidad en el sistema nervioso central, que se manifiesta como somnolencia, letargo, apnea (especialmente en niños pequeños), ocasionalmente excitación y desorientación o coma. La exacerbación del asma es posible en asmáticos. Ocasionalmente, los pacientes desarrollan convulsiones. En casos de intoxicación grave, pueden producirse acidosis metabólica (incluida la acidosis tubular renal) e hipocalcemia, y el tiempo de protrombina / INR puede prolongarse, probablemente debido a la interferencia con las acciones de los factores de coagulación circulantes. Puede producirse hipotensión, insuficiencia renal aguda, daño hepático, rhabdomiólisis e hipotermia.

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
- Centro de Asistencia Toxicológica La Plata: (0221) 451-5555.

MODO DE CONSERVACIÓN:

Conservar en lugar seco, a una temperatura ambiente entre 15-30° C. No refrigerar.

PRESENTACIONES:

Envases conteniendo 10 o 20 cápsulas blandas.

Envase conteniendo 10 cápsulas blandas:

Contenido por envase primario: Blíster con 10 cápsulas blandas.

Contenido por envase secundario: Caja con 1 blíster de 10 cápsulas blandas.

Envase conteniendo 20 cápsulas blandas:

Contenido por envase primario: Blíster con 10 cápsulas blandas.

Contenido por envase secundario: Caja con 2 blísters de 10 cápsulas blandas cada uno.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

® Marca registrada de **Bayer AG**, Alemania.

Fabricado en Av. Márquez 691, Loma Hermosa, Pcia. de Buenos Aires y acondicionado en Calle 8 entre 3 y 5, Parque Industrial Pilar, Pcia. de Buenos Aires; por **BAYER S.A.**, Ricardo Gutiérrez 3652, (B1605EHD), Munro, Pcia. de Buenos Aires.

Director Técnico: José Luis Role, Farmacéutico.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N° 57940

Fecha de última revisión: