

## PROYECTO DE PROSPECTO

# Ibunastizol

Ibuprofeno 200 mg

Pseudoefedrina Clorhidrato 30 mg

Cápsulas Blandas

Industria Argentina  
EXPENDIO BAJO RECETA



### FÓRMULA

Cada Cápsula Blanda contiene: Ibuprofeno 200 mg, Pseudoefedrina Clorhidrato 30 mg. Excipientes: Polietilenglicol 600, Hidróxido de Potasio 43%, Agua Purificada, Gelatina, Anhidrisorb 85/70, FD & C Amarillo # 6.

**Este Medicamento es Libre de Gluten.**

### ACCIÓN TERAPÉUTICA

Analgésico. Antiinflamatorio. Antifebril. Descongestivo.

Otros combinados para el resfrío. Código ATC: R05X.

### INDICACIONES

Alivio sintomático de la congestión nasal/sinusal que cursa con dolor de cabeza, fiebre y dolor asociado a resfrío común, en adultos y adolescentes a partir de 15 años.

### CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

#### **Acción farmacológica**

La Pseudoefedrina es un agente simpaticomimético que actúa como descongestivo nasal cuando se administra de forma sistémica.

Ibuprofeno es un antiinflamatorio no esteroideo (AINE) que pertenece a la clase de los antiinflamatorios derivados del ácido propiónico. Es un derivado del ácido aril carboxílico, el cual tiene propiedades analgésicas, antipiréticas y antiinflamatorias, y actúa como inhibidor de la función plaquetaria a corto plazo. Todas estas propiedades están relacionadas con su capacidad de inhibición de la síntesis de prostaglandinas.

**Ibunastizol** es una asociación de un agente vasoconstrictor (Pseudoefedrina) con una dosis analgésica, antipirética y antiinflamatoria de un AINE (Ibuprofeno).

#### **Farmacocinética**

##### ***Ibuprofeno***

##### *Absorción*

Las concentraciones plasmáticas máximas después de la administración oral se alcanzan en 90 minutos. Después de una dosis única, las concentraciones plasmáticas máximas (C<sub>máx</sub>) en adultos sanos son proporcionales a la dosis administrada (C<sub>máx</sub> de 17 ± 3,5 microg/ml para una dosis de 200 mg y 30,3 ± 4,7 microg/ml para una dosis de 400 mg). La administración de Ibuprofeno con alimentos retrasa su absorción.

##### *Distribución*

El Ibuprofeno no está asociado a ningún fenómeno de acumulación. La unión a proteínas plasmáticas es del 99%.

En el líquido sinovial, Ibuprofeno alcanza un nivel estable entre 2 y 8 horas después de su administración. La  $C_{máx}$  del líquido sinovial equivale aproximadamente a un tercio de la  $C_{máx}$  plasmática.

La cantidad de Ibuprofeno detectada en la leche materna de las mujeres es menor de 1 mg/24 horas tras la administración de 400 mg cada 6 horas.

#### *Biotransformación*

Ibuprofeno no es un inductor enzimático. Aproximadamente el 90% de la dosis se metaboliza formando metabolitos inactivos.

#### *Eliminación*

La eliminación de Ibuprofeno tiene lugar principalmente a través de la orina, donde el 10% se elimina de forma inalterada y un 90% se elimina en forma de metabolitos inactivos, formados principalmente por conjugación con glucurónidos. La eliminación se considera completa después de 24 horas.

La vida media de eliminación es de aproximadamente 2 horas. La edad, la insuficiencia renal y la insuficiencia hepática no tienen mayores repercusiones sobre los parámetros farmacocinéticos y las variaciones que se han observado no son suficientes para justificar ajustes de la dosificación.

#### *Linealidad / No linealidad*

La farmacocinética de Ibuprofeno es lineal en dosis terapéuticas.

#### ***Pseudoefedrina***

##### *Eliminación*

Tras la administración oral, la Pseudoefedrina se excreta mayoritariamente (70-90%) inalterado a través de la orina.

La vida media de eliminación depende del pH de la orina. La alcalinización de la orina produce un incremento de la reabsorción tubular, y por consiguiente, un aumento de la vida media de eliminación.

#### **Datos preclínicos de seguridad**

Solo existen datos de toxicidad limitados para la combinación de los fármacos Ibuprofeno y Pseudoefedrina.

En base a los diferentes mecanismos de acción de Ibuprofeno (antiinflamatorio no esteroideo) y de Pseudoefedrina (simpaticomimético), se observó un perfil de toxicidad específico del compuesto en relación con la actividad farmacodinámica de los monocomponentes, en pruebas de toxicidad no clínicas tras la administración de una sobredosis (datos humanos de Pseudoefedrina). Por consiguiente, hubo distintos órganos diana toxicológicos, como por ejemplo lesiones gastrointestinales por Ibuprofeno y efectos hemodinámicos y sobre el Sistema Nervioso Central (SNC) en el caso de Pseudoefedrina. La administración conjunta de Ibuprofeno y Pseudoefedrina no produjo ninguna interacción clínicamente significativa. Por tanto, no se esperan efectos aditivos, sinérgicos o potenciadores para la combinación en dosis fija de Ibuprofeno / Pseudoefedrina (200 mg/30 mg) en animales y en seres humanos a dosis equivalentes. Este razonamiento también se basa en la ausencia de vías metabólicas competitivas. No existe evidencia científica de que los márgenes de seguridad de los fármacos individuales puedan variar al combinarlos.

#### **POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN**

La dosis se adaptará según criterio médico al cuadro clínico del paciente. Como posología habitual de orientación se aconseja:

### **Adultos y adolescentes a partir de 15 años**

1 Cápsula Blanda de **Ibunastizol** (equivalentes a 200 mg Ibuprofeno y 30 mg Pseudoefedrina) cada 6 horas, si fuera necesario.

Para síntomas más intensos, 2 Cápsulas Blandas de **Ibunastizol** (equivalentes a 400 mg Ibuprofeno y 60 mg Pseudoefedrina) cada 6 horas si fuera necesario, hasta una dosis total máxima diaria de 6 Cápsulas Blandas de **Ibunastizol** (equivalentes a 1,2 g de Ibuprofeno y 180 mg de Pseudoefedrina).

No se debe exceder la dosis total diaria máxima de 6 Cápsulas Blandas de **Ibunastizol** (equivalentes a 1,2 g de Ibuprofeno y 180 mg de Pseudoefedrina).

El tratamiento no debe durar más de 5 días.

Se debe utilizar la dosis eficaz más baja durante el menor tiempo necesario para aliviar los síntomas.

Esta asociación se debe utilizar cuando se precisan ambas acciones, la acción descongestiva de la Pseudoefedrina y la acción analgésica y/o antiinflamatoria del Ibuprofeno. Si predomina uno de los síntomas (ya sea la congestión nasal o el dolor de cabeza y/o fiebre), es preferible el tratamiento con el monofármaco.

### **Población pediátrica**

**Ibunastizol** está contraindicado en niños y adolescentes menores de 15 años.

Si los adolescentes necesitan tomar este medicamento durante más de 3 días, o si los síntomas empeoran debe consultar a un médico.

### **Modo de administración**

Las Cápsulas Blandas de **Ibunastizol** se deben tragar con cantidad suficiente de líquido, preferentemente durante las comidas.

## **CONTRAINDICACIONES**

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la formulación.
- Pacientes menores de 15 años.
- Embarazo y lactancia.
- Antecedentes de alergia o asma provocado por Ibuprofeno o sustancias activas con actividad similar, como otros medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) o ácido acetilsalicílico.
- Antecedentes de hemorragia o perforación gastrointestinal relacionados con tratamientos previos con AINE.
- Úlcera péptica activa o antecedentes de úlcera / hemorragia recurrente (dos o más episodios distintos de ulceración o hemorragia comprobados).
- Hemorragia cerebrovascular u otras hemorragias.
- Alteraciones hematopoyéticas de origen desconocido.
- Insuficiencia hepatocelular grave.
- Insuficiencia renal grave.
- Insuficiencia cardíaca grave (clase IV de la Clasificación funcional de insuficiencia cardíaca de la New York Heart Association -NYHA-).
- Hipertensión arterial grave o mal controlada.
- Antecedentes de accidente cerebrovascular o presencia de factores de riesgo de accidente cerebrovascular (debido a la actividad alfa-simpaticomimética de la Pseudoefedrina).
- Insuficiencia coronaria grave.
- Riesgo de glaucoma de ángulo cerrado.
- Riesgo de retención urinaria asociada con trastornos uretro-prostáticos.

- Antecedentes de infarto de miocardio.
- Antecedentes de episodios convulsivos.
- *Lupus* eritematoso sistémico (LES).
- Uso concomitante de otros fármacos vasoconstrictores utilizados como descongestivos nasales, ya sean administrados por vía oral o nasal (por ejemplo fenilpropanolamina, fenilefrina y efedrina) y metilfenidato.
- Uso concomitante de inhibidores de la monoaminoxidasa no selectivos (IMAO) (iproniazida) o uso de inhibidores de la monoaminoxidasa en las últimas dos semanas.
- Pacientes con deshidratación grave provocada por vómitos, diarrea o una ingesta insuficiente de líquidos.

## **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

Debe evitarse el uso concomitante de **Ibunastizol** con otros AINE que contengan inhibidores de la ciclooxigenasa 2 (COX 2).

Las reacciones adversas pueden reducirse si para controlar los síntomas se utiliza la dosis mínima eficaz durante el menor tiempo posible.

### **Advertencias especiales sobre el Ibuprofeno**

Los pacientes que padezcan asma asociada a rinitis, sinusitis crónica y/o poliposis nasal, tienen un mayor riesgo de sufrir reacciones alérgicas al tomar ácido acetilsalicílico y/o AINE. Estos pueden presentarse como edema de Quincke o urticaria. La administración de **Ibunastizol** puede causar un ataque agudo de asma, especialmente en algunos de los pacientes que sean alérgicos al ácido acetilsalicílico o a los AINE.

### ***Enmascaramiento de los síntomas de infecciones subyacentes***

Ibuprofeno puede enmascarar los síntomas de una infección, lo que puede retrasar el inicio del tratamiento adecuado y, por tanto, empeorar el desenlace de la infección. Esto se ha observado en la neumonía bacteriana extrahospitalaria y en las complicaciones bacterianas de la varicela. Cuando se administre **Ibunastizol** para aliviar la fiebre o el dolor relacionados con una infección, se recomienda vigilar la infección. En entornos no hospitalarios, el paciente debe consultar a un médico si los síntomas persisten o empeoran.

### ***Efectos gastrointestinales***

Con todos los AINE se han descrito hemorragias, ulceraciones o perforaciones gastrointestinales que pueden ser mortales, en cualquier momento del tratamiento, ya sea con o sin síntomas o antecedentes gastrointestinales previos. El riesgo de sufrir una hemorragia, ulceración o perforación gastrointestinal que puede ser mortal es mayor si se incrementa la dosis del AINE, en pacientes con antecedentes de úlcera (especialmente aquellas con complicaciones de carácter hemorrágico o perforaciones) y en pacientes mayores de 60 años. Estos pacientes deben iniciar el tratamiento con la menor dosis disponible. En estos pacientes debe considerarse el tratamiento combinado con agentes protectores (por ejemplo misoprostol o inhibidores de la bomba de protones); dicho tratamiento combinado también debería considerarse en el caso de pacientes que están tomando dosis bajas de ácido acetilsalicílico u otros medicamentos que puedan aumentar el riesgo gastrointestinal. Los pacientes con antecedentes de toxicidad gastrointestinal, en particular los de edad avanzada, pueden presentar síntomas abdominales poco habituales en las fases iniciales de tratamiento (especialmente hemorragias intestinales).

Se recomienda especial precaución en aquellos pacientes que reciben tratamientos concomitantes que podrían aumentar el riesgo de úlceras o hemorragias, como los corticosteroides orales, anticoagulantes como warfarina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) o antiagregantes plaquetarios del tipo ácido acetilsalicílico.

Debe suspenderse inmediatamente el tratamiento con **Ibunastizol** si se produce una hemorragia o úlcera gastrointestinal. Los AINE deben administrarse con precaución en pacientes con antecedentes de enfermedades gastrointestinales (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn), pues podrían exacerbar dichas patologías.

#### ***Efectos cardiovasculares y cerebrovasculares***

Estudios clínicos sugieren que el uso de Ibuprofeno, especialmente en dosis altas (2,4 g/día) puede estar asociado a un pequeño aumento del riesgo de acontecimientos trombóticos arteriales (por ejemplo, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular). En general, los estudios epidemiológicos no sugieren que el Ibuprofeno a dosis bajas (por ejemplo de 1,2 g/día ó menos) esté asociado a un aumento del riesgo de acontecimientos trombóticos arteriales. Los pacientes con hipertensión arterial no controlada, insuficiencia cardiaca congestiva (II-III de la clasificación de NYHA), cardiopatía isquémica establecida, arteriopatía periférica y/o enfermedad cerebrovascular solo se deben tratar con Ibuprofeno después de una cuidadosa valoración y se deben evitar las dosis altas (2,4 g/día). También se debe aplicar una cuidadosa valoración antes de iniciar el tratamiento a largo plazo de pacientes con factores de riesgo de acontecimientos cardiovasculares (por ejemplo hipertensión arterial, hiperlipidemia, diabetes *mellitus*, tabaquismo), en especial si se necesitan dosis elevadas de Ibuprofeno (2,4 mg/día). Los pacientes con antecedentes de hipertensión arterial y/o insuficiencia cardiaca deben consultar con su médico antes de iniciar el tratamiento debido a que, en estas circunstancias, se ha observado retención de líquidos, aumento de la presión arterial o edema asociados con el tratamiento previo con AINE.

Se han notificado casos de síndrome de Kounis en pacientes tratados con Ibuprofeno. El síndrome de Kounis se ha definido como los síntomas cardiovasculares secundarios a una reacción alérgica o de hipersensibilidad asociada a la constricción de las arterias coronarias y que puede desembocar en un infarto de miocardio.

#### ***Reacciones adversas cutáneas graves (RACG)***

Se han notificado reacciones cutáneas graves, incluidas la dermatitis exfoliativa, el eritema multiforme, el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), la necrólisis epidérmica tóxica (NET) y la reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (Síndrome de Dress) y la pustulosis exantemática generalizada (PEGA) que pueden poner en peligro la vida o ser mortales en relación con el uso de Ibuprofeno. La mayoría de estas reacciones se produjeron durante el primer mes de tratamiento. Si aparecen síntomas y síntomas indicativos de estas reacciones se debe suspender inmediatamente el uso de Ibuprofeno y considerar un tratamiento alternativo (según proceda).

Excepcionalmente, el origen de las complicaciones infecciosas de la piel y de tejidos blandos de intensidad grave puede ser la varicela. Hasta la fecha, no puede descartarse el papel de los AINE en el empeoramiento de estas infecciones. Por tanto, se recomienda evitar el uso de **Ibunastizol** en caso de varicela.

Antes de usar este medicamento, los pacientes deben consultar al médico en el caso de:

- LES y conectivopatía mixta, ya que aumenta el riesgo de meningitis aséptica o hepatitis.
- Trastorno congénito del metabolismo de las porfirinas (por ejemplo porfiria aguda intermitente).

Muy raramente se han observado reacciones de hipersensibilidad aguda graves (por ejemplo *shock* anafiláctico). El tratamiento debe interrumpirse cuando aparezcan los primeros síntomas de reacción de hipersensibilidad después de la administración de **Ibunastizol**. En función de los síntomas, deberán tomarse las medidas médicas necesarias.

El Ibuprofeno puede inhibir temporalmente la función plaquetaria (agregación trombolítica). Por ello, los pacientes con trastornos plaquetarios deben ser monitorizados cuidadosamente.

En el caso de tratamientos de larga duración con Ibuprofeno, se debe controlar regularmente la función renal y hepática y los parámetros sanguíneos.

El uso prolongado de cualquier tipo de analgésico para las cefaleas puede empeorarlas. Si esto ocurre o se sospecha que puede estar ocurriendo, se debe consultar a un médico e interrumpir el tratamiento. En pacientes que padecen cefaleas con frecuencia o diariamente a pesar de (o a causa de) el uso regular de medicación para las mismas, se debe sospechar el diagnóstico de cefalea por abuso de medicación.

En términos generales, la ingesta habitual de analgésicos, especialmente en combinación con diferentes principios activos para aliviar el dolor, puede ocasionar daño renal permanente con riesgo de insuficiencia renal (nefropatía por analgésicos). Este riesgo puede incrementarse bajo un esfuerzo físico asociado con la pérdida de sal y deshidratación. Por lo tanto, debe evitarse.

El consumo simultáneo de alcohol puede aumentar los efectos secundarios de los principios activos, especialmente los referentes al tracto gastrointestinal o al sistema nervioso central, al combinarse con AINE.

### **Precauciones de uso relacionadas con el Ibuprofeno**

#### ***Uso en pacientes de edad avanzada***

- La farmacocinética del Ibuprofeno no se altera con la edad, por lo que no es necesario un ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada. Sin embargo, estos pacientes deben monitorizarse cuidadosamente, dado que son más sensibles a los efectos adversos relacionados con los AINE, particularmente hemorragias y perforaciones gastrointestinales, que pueden ser mortales.
- Se requiere especial precaución y control en los pacientes con antecedentes de enfermedad gastrointestinal (como úlcera péptica, hernia de hiato o hemorragias gastrointestinales) y con enfermedad inflamatoria intestinal crónica (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn).
- En las fases iniciales del tratamiento se debe realizar un seguimiento de la diuresis y de la función renal en los pacientes con insuficiencia cardíaca o disfunción renal o hepática crónicas, pacientes que tomen diuréticos, pacientes hipovolémicos a consecuencia de una cirugía importante, y en particular, en los pacientes de edad avanzada.
- Existe un riesgo de insuficiencia renal en adolescentes deshidratados.
- Si aparecen alteraciones visuales en el transcurso del tratamiento, se deberá someter a un examen oftalmológico completo.

Si los síntomas persisten o empeoran, se aconseja al paciente consultar a un médico.

#### **Advertencias especiales sobre la Pseudoefedrina**

- La dosificación, la duración máxima recomendada del tratamiento (5 días) y las contraindicaciones deben seguirse estrictamente.
- Se debe informar a los pacientes que deben suspender el tratamiento si desarrollan hipertensión arterial, taquicardia, palpitaciones, arritmias cardíacas, náuseas o cualquier signo neurológico, como la aparición o aumento del dolor de cabeza.

#### ***Neuropatía óptica isquémica***

Se han notificado casos de neuropatía óptica isquémica con la Pseudoefedrina. La Pseudoefedrina debe suspenderse si se produce una pérdida repentina de la visión o una disminución de la agudeza visual, como escotoma.

#### ***Reacciones cutáneas graves***

Pueden producirse reacciones cutáneas graves, como pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA), con el uso de productos que contienen Ibuprofeno y Pseudoefedrina. Esta erupción pustulosa aguda se puede producir durante los 2 primeros días de tratamiento, con fiebre, numerosas pústulas pequeñas, en su mayoría no foliculares, y que se originan como un

eritema edematoso generalizado localizado, principalmente, en los pliegues de la piel, tronco y extremidades superiores. Los pacientes se deben vigilar cuidadosamente. Si se observan signos y síntomas como pirexia, eritema o muchas pústulas pequeñas, la administración de **Ibunastizol** se debe interrumpir y si es necesario se deben tomar las medidas adecuadas.

#### ***Colitis Isquémica***

Se han notificado algunos casos de colitis isquémica con la toma de Pseudoefedrina. Si aparece dolor abdominal repentino, sangrado rectal u otros síntomas de colitis isquémica, se debe suspender la toma de Pseudoefedrina y consultar al médico.

#### ***Riesgo de condiciones que afectan a los vasos sanguíneos cerebrales***

Recientemente se ha referido que los medicamentos que contienen Pseudoefedrina están asociados con el riesgo de presentar síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) y síndrome de vasoconstricción cerebral reversible (SVCR). Pocos casos de estas condiciones fueron reportados, ninguno fatal, y la mayoría se resolvieron con la suspensión del medicamento y un tratamiento apropiado. La Pseudoefedrina no debe indicarse a pacientes con hipertensión arterial severa no controlada adecuadamente o con enfermedad ó insuficiencia renal aguda o crónica avanzada ya que son factores de riesgo para desarrollar SEPR ó SVCR. Los pacientes deben ser advertidos para discontinuar el tratamiento y consultar al médico inmediatamente si desarrollan síntomas de SEPR ó SVCR tales como cefalea súbita y severa, náuseas, vómitos, confusión, convulsiones y/o alteraciones en la visión.

#### ***Antes de tomar este medicamento, los pacientes deben consultar con su médico en caso de:***

- Hipertensión arterial, enfermedad cardíaca, hipertiroidismo, psicosis o diabetes.
- Administración simultánea de agentes antimigrañosos, en particular los vasoconstrictores alcaloides ergotamínicos (por la actividad alfa simpaticomimética de la Pseudoefedrina).
- *Lupus* eritematoso sistémico y enfermedad mixta del tejido conectivo: mayor riesgo de meningitis aséptica.
- Síntomas neurológicos tales como convulsiones, alucinaciones, trastornos de conducta, inquietud e insomnio. Estos han sido descritos después de la administración sistémica de vasoconstrictores, especialmente tras episodios febriles o sobredosis. Estos síntomas se han descrito en mayor medida en población pediátrica.

Como consecuencia, es aconsejable:

- Evitar tomar **Ibunastizol** en combinación con medicamentos que pueden disminuir el umbral epileptógeno como los derivados del terpeno, clobutinol, sustancias similares a la atropina y anestésicos locales.
- En todos los casos cumplir estrictamente la dosis recomendada e informar a los pacientes del riesgo de sobredosis en caso de que **Ibunastizol** se tome simultáneamente con otros medicamentos que contienen vasoconstrictores.

Los pacientes con trastornos uretro-prostáticos son más propensos a desarrollar disuria y retención urinaria.

Los pacientes de edad avanzada pueden ser más sensibles a los efectos sobre el Sistema Nervioso Central (SNC).

#### ***Precauciones de uso relacionadas con la Pseudoefedrina***

- Es preferible que los pacientes con cirugía programada en la que se van a utilizar anestésicos halogenados volátiles interrumpan el tratamiento con **Ibunastizol** varios días antes de la operación, en vista del riesgo de hipertensión arterial aguda.
- Debe informarse a los atletas de que el tratamiento con Pseudoefedrina puede dar positivo en el control anti-*doping*.

#### ***Interferencia con pruebas serológicas***

La Pseudoefedrina puede interferir con la gammagrafía debido a su potencial de reducir la captación del iobenguano i-131 en tumores neuroendocrinos.

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

Uso concomitante de Ibuprofeno con:	Posible reacción
Otros AINE, incluyendo salicilatos	La administración concomitante de varios AINE puede aumentar el riesgo de úlceras gastrointestinales y hemorragias debido a un efecto sinérgico. Por consiguiente, se debe evitar el uso simultáneo de Ibuprofeno con otros AINE.
Digoxina	El uso concomitante de <b>Ibunastizol</b> con preparaciones de digoxina puede elevar los niveles plasmáticos de estos fármacos. Si se utiliza correctamente (uso máximo durante 5 días), no se requiere la monitorización de los niveles plasmáticos de digoxina, como norma general .
Corticosteroides	Los corticosteroides, ya que pueden aumentar el riesgo de reacciones adversas, particularmente del tracto gastrointestinal (úlceras o hemorragias gastrointestinales).
Antiagregantes plaquetarios	Aumentan el riesgo de hemorragias gastrointestinales.
Ácido Acetilsalicílico (dosis bajas)	En general, no se recomienda la administración concomitante de Ibuprofeno y ácido acetilsalicílico debido a la posibilidad de que aumenten los efectos adversos. Datos experimentales sugieren que Ibuprofeno puede inhibir de forma competitiva el efecto de dosis bajas de ácido acetilsalicílico sobre la agregación plaquetaria cuando se administran de forma concomitante. 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 de Ibuprofeno.
Anticoagulantes (por ejemplo warfarina)	Los AINE como el Ibuprofeno pueden aumentar el efecto de los anticoagulantes.
Fenitoína	El uso concomitante de <b>Ibunastizol</b> con preparaciones de fenitoína puede elevar los niveles plasmáticos de estos fármacos. Si se utiliza correctamente (uso máximo



	durante 5 días), no se requiere la monitorización de los niveles plasmáticos de fenitoína, como norma general.
Inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS)	Aumentan el riesgo de hemorragias gastrointestinales
Litio	El uso concomitante de <b>Ibunastizol</b> con preparaciones de litio puede elevar los niveles plasmáticos de estos fármacos. Si se utiliza correctamente (uso máximo durante 5 días), no se requiere la monitorización de los niveles plasmáticos de litio, como norma general.
Probenecid y sulfinpirazona	Los fármacos que contienen probenecid o sulfinpirazona pueden inhibir la excreción de Ibuprofeno.
Diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), beta-bloqueantes y antagonistas de la angiotensina II.	Los AINE pueden reducir el efecto de los diuréticos u otros fármacos antihipertensivos. La administración conjunta de inhibidores de la ECA, beta-bloqueantes, antagonistas de la angiotensina II e inhibidores de la ciclooxigenasa en pacientes con función renal comprometida (por ejemplo pacientes deshidratados o de edad avanzada con función renal comprometida), pueden causar mayor deterioro de la función renal o incluso insuficiencia renal aguda, la cual suele ser reversible. Por tanto, esta asociación debería administrarse con precaución, especialmente en pacientes de edad avanzada. Los pacientes deben estar bien hidratados y se debe considerar la monitorización de la función renal en caso de iniciar un tratamiento conjunto y después, de forma periódica.
Diuréticos ahorradores de potasio	El uso concomitante de <b>Ibunastizol</b> y de diuréticos ahorradores de potasio puede causar hiperpotasemia (se recomienda controlar los niveles plasmáticos de potasio).
Metotrexato	La administración de <b>Ibunastizol</b> 24 horas antes o después de la administración de metotrexato, puede producir un aumento de las concentraciones de metotrexato y por consiguiente, un aumento de su toxicidad.
Ciclosporina	La administración concomitante de ciertos fármacos antiinflamatorios no esteroideos con ciclosporina puede aumentar el riesgo de daño renal. Este efecto no puede ser descartado en el caso de combinar ciclosporina con Ibuprofeno.

Tacrolimus	La administración concomitante de los dos fármacos aumenta el riesgo de nefrotoxicidad.
Zidovudina	Existen evidencias de un mayor riesgo de hemartrosis y hematomas en hemofílicos con VIH (+) que reciben tratamiento concomitante con zidovudina e Ibuprofeno.
Sulfonilureas	Estudios clínicos muestran que existen interacciones entre los fármacos antiinflamatorios no esteroideos y los antidiabéticos (sulfonilureas). Aunque hasta la fecha no se han descrito interacciones entre Ibuprofeno y sulfonilureas, es recomendable realizar un control de los niveles de glucosa en sangre a modo de precaución en caso de administración simultánea de ambos fármacos.
Antibióticos del tipo de las quinolonas	Estudios en animales indican que los AINE pueden aumentar el riesgo de convulsiones asociadas con antibióticos tipo quinolona. Los pacientes que toman AINE y quinolonas pueden tener un mayor riesgo de desarrollar convulsiones.
Heparinas; Gingko biloba	Aumento del riesgo de hemorragias.
Inhibidores de CYP2C9	La administración concomitante de Ibuprofeno e inhibidores de CYP2C9 puede aumentar la exposición al Ibuprofeno (sustrato de CYP2C9). En un estudio con voriconazol y fluconazol (inhibidores de CYP2C9), se demostró una mayor exposición a S(+)-Ibuprofeno de aproximadamente un 80% a un 100%. La reducción de la dosis de Ibuprofeno debe considerarse si se administran inhibidores potentes de CYP2C9 de forma concomitante, especialmente cuando se administra Ibuprofeno a dosis altas tanto con voriconazol como con fluconazol.
Mifepristona	No deben usarse AINE en los 8-12 días siguientes a la administración de mifepristona, ya que pueden reducir el efecto de la mifepristona.

<b>Uso concomitante de Pseudoefedrina con:</b>	<b>Posible reacción</b>
IMAOs no selectivos (iproniazida)	Hipertensión paroxística e hipertermia, que pueden ser mortales. A causa de la acción prolongada de los IMAOs, esta interacción puede tener lugar hasta 15 días después de la interrupción del tratamiento con IMAOs.

Otros agentes simpaticomiméticos o vasoconstrictores administrados por vía oral o nasal, de acción indirecta, fármacos alfa-simpaticomiméticos, fenilpropanolaminas, fenilefrina, efedrina, metilfenidato:	Riesgo de vasoconstricción y/o de crisis hipertensivas
Inhibidores reversibles de la monoaminoxidasa A (IRMAs), linezolid, alcaloides ergotamínicos con efecto dopaminérgicos y alcaloides ergotamínicos con efecto vasoconstrictor.	Riesgo de vasoconstricción y/o de crisis hipertensivas.
Anestésicos halogenados volátiles.	Hipertensión aguda perioperatoria. En cirugías programadas, interrumpir tratamiento con <b>Ibunastizol</b> con varios días de antelación.
Guanetidina, reserpina y metildopa.	Pueden reducir el efecto de la Pseudoefedrina.
Antidepresivos tricíclicos.	Pueden reducir o aumentar el efecto de la Pseudoefedrina.
Digitálicos, quinidina o antidepresivos tricíclicos.	Incremento de la frecuencia de arritmias.
Beta-bloqueantes	Reducción del efecto antihipertensivo de los beta-bloqueantes.

## Fertilidad, embarazo y lactancia

### *Embarazo*

#### *Ibuprofeno*

A partir de la semana 20 de embarazo, el uso de Ibuprofeno puede provocar oligohidramnios como resultado de una disfunción renal fetal. Esto puede ocurrir poco después del inicio del tratamiento y habitualmente es reversible mediante la interrupción de este. Está contraindicado durante el tercer trimestre de gestación debido a que existe un riesgo de cierre prematuro del ductus arteriosus fetal con posible hipertensión pulmonar persistente.

Se puede producir un retraso en el inicio del parto o una prolongación del mismo, con una tendencia mayor al sangrado tanto en la madre como en el niño.

Por consiguiente, **Ibunastizol** está contraindicado durante el embarazo y no se recomienda utilizar en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

#### *Pseudoefedrina*

Aunque no existen estudios disponibles sobre toxicidad reproductiva, fertilidad o desarrollo post-natal en el tratamiento con Pseudoefedrina, y aunque la Pseudoefedrina se ha utilizado ampliamente durante muchos años sin aparentes consecuencias negativas, podría existir un mayor riesgo en las etapas tempranas de gestación debido sus efectos vasoconstrictores.

### **Lactancia**

La Pseudoefedrina se excreta en la leche materna.

El Ibuprofeno y sus metabolitos se excretan en la leche materna en concentraciones mínimas, por lo que no son de esperar efectos adversos en el lactante.

No obstante, el uso de **Ibunastizol** está contraindicado durante el período de lactancia debido a los efectos cardiovasculares y neurológicos potenciales de los agentes vasoconstrictores.

### **Fertilidad**

Existen algunas pruebas que indican que los fármacos que inhiben la síntesis de la ciclooxigenasa / prostaglandina pueden causar infertilidad en las mujeres debido a un efecto sobre la ovulación. Esto es reversible al interrumpir el tratamiento.

### **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinarias**

La influencia de **Ibunastizol** sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinarias es nula o insignificante. Se debe advertir a los pacientes sobre la posible aparición de los efectos adversos mareos o trastornos visuales relacionados con Ibuprofeno.

## **REACCIONES ADVERSAS**

Las reacciones adversas que aparecen con mayor frecuencia en relación al Ibuprofeno son de carácter gastrointestinal. Generalmente, el riesgo de aparición de reacciones adversas (en especial el riesgo de desarrollar complicaciones gastrointestinales graves) aumenta con el incremento de la dosis y el aumento de la duración del tratamiento.

Se han descrito reacciones de hipersensibilidad tras el tratamiento con Ibuprofeno, las cuales pueden consistir en:

- Reacción alérgica no específica y anafilaxia.
- Reacciones de las vías respiratorias que incluyen asma, empeoramiento del asma, broncoespasmo o disnea.
- Varios trastornos de la piel, que incluyen erupción cutánea de diversos tipos, prurito, urticaria, púrpura, angioedemas y, más raramente, dermatitis exfoliativa y vesiculobulosa (incluyendo necrólisis epidérmica y eritema multiforme).

En pacientes con enfermedades autoinmunes (como lupus eritematoso sistémico, enfermedad mixta del tejido conectivo) se han observado durante el tratamiento con Ibuprofeno, casos aislados de síntomas de meningitis aséptica, tales como rigidez de la nuca, dolores de cabeza, náuseas, vómitos, fiebre o desorientación.

Se han notificado presencia de edemas, hipertensión arterial o insuficiencia cardiaca en relación con el tratamiento con AINE.

Estudios clínicos sugieren que el uso de Ibuprofeno, especialmente en dosis altas (2,4 g/día) se puede asociar con un pequeño aumento del riesgo de acontecimientos trombóticos arteriales (por ejemplo, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular).

Se debe informar a los pacientes que deben dejar de tomar **Ibunastizol** de inmediato y consultar a un médico si sufren alguna reacción adversa grave.

Las siguientes definiciones corresponden a la terminología utilizada para clasificar la frecuencia de reacciones adversas: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10000$  a  $< 1/1000$ ); muy raras ( $< 1/10000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Órganos y sistemas	Adjudicada a	Frecuencia	Tipo de reacción
Infecciones e infestaciones	Ibuprofeno	Muy raras	Exacerbación de inflamaciones infecciosas (por ejemplo fascitis necrotizante), meningitis aséptica (rigidez de la nuca, dolor de cabeza, náuseas, vómitos, fiebre o desorientación en pacientes con enfermedades autoinmunes previas (LES, enfermedad mixta del tejido conectivo).
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Ibuprofeno	Muy raras	Trastornos hematopoyéticos (anemia, pancitopenia, trombocitopenia, leucopenia, agranulocitosis,).
Trastornos del sistema inmunológico	Ibuprofeno	Poco frecuentes	Reacciones de hipersensibilidad con urticaria, prurito y crisis asmáticas (con hipotensión).
	Ibuprofeno y Pseudoefedrina	Muy raros	Reacciones graves de hipersensibilidad generalizada con signos como edema facial, angioedemas, disnea, taquicardia, hipotensión o <i>shock</i> anafiláctico).
Trastornos psiquiátricos	Ibuprofeno	Muy raras	Reacciones psiquiátricas, depresión.
	Pseudoefedrina	Frecuencia no conocida	Inquietud, alucinaciones, ansiedad, trastornos de conducta, insomnio.
Trastornos del sistema nervioso	Ibuprofeno	Poco frecuentes	Cefaleas, mareos, insomnio, inquietud, irritabilidad o fatiga.
	Pseudoefedrina	Frecuencia no conocida	Accidente cerebrovascular isquémico o hemorrágico, convulsiones, cefaleas. Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible. Síndrome de Vasoconstricción Cerebral Reversible.
Trastornos oculares	Ibuprofeno	Poco frecuentes	Alteraciones visuales.
	Pseudoefedrina	Frecuencia no conocida	Neuropatía óptica isquémica.
Trastornos del	Ibuprofeno	Raras	<i>Tinnitus</i>

oído y del laberinto			
Trastornos cardíacos	Ibuprofeno	Muy raras	Palpitaciones, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio
	Ibuprofeno	Frecuencia no conocida	Síndrome de Kounis
	Pseudoefedrina	Frecuencia no conocida	Palpitaciones, taquicardia, dolor torácico, arritmia.
Trastornos vasculares	Ibuprofeno	Muy raras	Hipertensión arterial, vasculitis.
	Pseudoefedrina	Frecuencia no conocida	Hipertensión arterial.
Trastornos gastrointestinales	Ibuprofeno	Frecuentes	Dispepsia, pirosis, dolor abdominal, náuseas, vómitos, flatulencia, diarrea, estreñimiento, pequeños sangrados gastrointestinales que raramente causan anemia
	Ibuprofeno	Poco frecuentes	Úlceras gástricas con sangrado y/o perforación, gastritis, estomatitis ulcerosa, exacerbación de la colitis y de la enfermedad de Crohn.
	Ibuprofeno	Muy raras	Esofagitis, estenosis intestinal tipo diafragma, pancreatitis.
	Pseudoefedrina	Frecuencia no conocida	Sequedad de boca, vómitos, náuseas, sed, colitis isquémica.
Trastornos hepatobiliares	Ibuprofeno	Muy raras	Disfunción hepática, daño hepático, particularmente en tratamiento a largo plazo, insuficiencia hepática, hepatitis aguda.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Ibuprofeno	Poco frecuentes	Diversos tipos de erupción cutánea.
	Ibuprofeno	Muy raras	Reacciones adversas cutáneas graves (incluido el eritema multiforme, la dermatitis exfoliativa, el síndrome de Stevens Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica). Infecciones cutáneas graves, complicaciones del tejido blando en caso de infección con varicela, alopecia.

	Ibuprofeno	Frecuencia no conocida	Reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome DRESS, por sus siglas en inglés), reacciones de fotosensibilidad, pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA).
	Pseudoefedrina	Frecuencia no conocida	Reacciones cutáneas graves, incluyendo pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA), exantema, urticaria, prurito, hiperhidrosis.
Trastornos renales y urinarios	Ibuprofeno	Raras	Daño del tejido renal (necrosis papilar) y altas concentraciones del ácido úrico en sangre.
	Ibuprofeno	Muy raras	Edemas (particularmente en pacientes con hipertensión arterial o insuficiencia renal), síndrome nefrítico, nefritis intersticial, insuficiencia renal aguda.
	Pseudoefedrina	Frecuencia no conocida	Dificultad para la micción.

### **SOBREDOSIFICACIÓN**

Los efectos clínicos de la sobredosis de este medicamento son debidos con mayor probabilidad a Pseudoefedrina que a Ibuprofeno. Los efectos no son correlativos con la dosis tomada debido a la diferente sensibilidad interindividual con respecto a las propiedades simpaticomiméticas.

#### **Síntomas del efecto simpaticomimético**

Depresión del SNC: por ejemplo sedación, apnea, cianosis, coma.

Estimulación del SNC (más frecuente en niños): por ejemplo insomnio, alucinaciones, convulsiones, temblores.

Además de los síntomas anteriormente mencionados como efectos adversos, pueden aparecer también los siguientes síntomas: crisis hipertensiva, arritmias cardíacas, debilidad o tensión musculares, euforia, excitación, sed, dolor torácico, mareos, *tinnitus*, ataxia, visión borrosa e hipotensión.

#### **Síntomas relacionados con Ibuprofeno (además de los síntomas gastrointestinales y neurológicos mencionados como efectos adversos)**

Somnolencia, nistagmo, *tinnitus*, hipotensión, pérdida de consciencia. En caso de intoxicación grave, se puede producir acidosis metabólica.

#### **Medidas terapéuticas**

No existe ningún antídoto específico disponible.

Se recomienda administrar carbón activado si el paciente se presenta durante la primera hora después de la ingestión. En casos graves también se puede recurrir al lavado gástrico. Se deben controlar los electrolitos y realizar un ECG. En caso de inestabilidad cardiovascular y/o desequilibrio hidroelectrolítico sintomático, se debe iniciar un tratamiento sintomático. Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con un Centro de Toxicología, en especial:

- Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Tel.: (011) 4962-6666/2247,
- Hospital Pedro de Elizalde (ex Casa Cuna), Tel.: (011) 4300-2115,
- Hospital Nacional Prof. Dr. Alejandro Posadas, Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777.

### **PRESENTACIÓN:**

Envase conteniendo 12 Cápsulas Blandas ovaladas, color anaranjado.

**Conservar el producto a temperatura ambiente no mayor de 25 °C. No conservar en heladera. Mantener en su envase original.**

AL IGUAL QUE TODO MEDICAMENTO, **IBUNASTIZOL** DEBE SER MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Para información adicional del producto comunicarse con el Servicio de Orientación Integral Bagó al 0800-666-2454 / [soibago@bago.com.ar](mailto:soibago@bago.com.ar).

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro. 46.481.  
Prospecto autorizado por A.N.M.A.T. Disp. Nro.

Ante cualquier inconveniente con el producto, puede llenar la ficha en la Página Web de A.N.M.A.T.: <http://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia> o llamar a A.N.M.A.T. Responde 0800-333-1234.

Encapsulado en Av. Márquez Nro 691.Pdo. de 3 de Febrero. Pcia. de Bs. As.



Ética al servicio de la salud

### **LABORATORIOS BAGÓ S.A.**

Administración: Bernardo de Irigoyen Nro. 248 (C1072AAF) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2000/19.

Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.

Calle 4 Nro. 1429 (B1904CIA) La Plata. Pcia. de Buenos Aires. Tel.: (0221) 425-9550/54.