



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

IBUPROFENO - TIICOLCHICOSIDO

2. VIA DE ADMINISTRACION

ORAL

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Productos antiinflamatorios y antirreumáticos no esteroideos. Derivados del ácido propiónico. - Agentes relajantes musculares de acción central.

Código ATC: M01AE01 - M03BX05.

3.1. Farmacodinamia

Ibuprofeno

Antiinflamatorio no esteroideo (AINE) derivado del ácido propiónico con actividad analgésica, antiinflamatoria y antipirética. Se postula que su acción podría ser debida, al menos en parte, a la inactivación de las isoenzimas ciclooxigenasa-1 y ciclooxigenasa-2 que catalizan la bioconversión del ácido araquidónico en prostaglandinas, impidiendo así la participación de éstas como mediadoras de los procesos de inflamación y generación de fiebre y dolor.

Al igual que otros AINEs, exhibe también actividad antiagregante plaquetaria.

La experiencia acumulada con ibuprofeno ha demostrado su eficacia en el alivio sintomático de situaciones clínicas que cursan con dolor asociado o no a procesos inflamatorios, como: artritis reumatoide, osteoartritis, artritis juvenil, gota, tendinitis, bursitis, lumbalgia y afecciones de la musculatura esquelética. También ha sido usado con éxito como antipirético.

Tiicolchicósido

El tiicolchicósido es un relajante muscular que inhibe las contracciones y que se utiliza en procesos reumáticos, traumatismos y para alivio de la hipertonia uterina.

Los datos experimentales demuestran que tiicolchicósido actúa sobre el sistema nervioso central (SNC) como un agonista del neurotransmisor inhibitor GABA, al interaccionar, de forma altamente selectiva, con los receptores gabaminérgicos. También se ha evidenciado una afinidad elevada por los receptores glicinérgicos, sensibles a estricnina. La elevada actividad por los receptores gabaminérgicos y glicinérgicos y su acción agonista sobre los mismos, explican, razonablemente, su acción inhibitoria sobre el SNC que se manifiesta por una disminución del tono



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

muscular, o sea, actúa como un relajante muscular. Este mecanismo de acción es comparable al que ejerce el baclofeno, derivado lipófilo del GABA, que actúa como agonista selectivo de los receptores GABA (B) presinápticos y reduce los espasmos dolorosos flexores o extensores.

3.2. Farmacocinética

Ibuprofeno

Absorción

Ibuprofeno administrado por vía oral se absorbe en el tracto gastrointestinal aproximadamente en un 80%. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan (T_{max}) 1 - 2 horas después de la administración.

La administración de ibuprofeno junto con alimentos retrasa el T_{max} (de ± 2 h en ayunas a ± 3 h después de tomar alimentos), aunque esto no tiene efectos sobre la magnitud de la absorción.

Los parámetros farmacocinéticos obtenidos en voluntarios sanos con la presente formulación en forma de comprimidos de 600 mg son similares a los publicados en la literatura para comprimidos de igual dosis. La C_{max} es de 54,63 ng/mL el T_{max} es de 1,5 h y la biodisponibilidad ($AUC_{0-\infty}$) es de 190,4 ng•h/mL.

Distribución

El volumen aparente de distribución de ibuprofeno tras administración oral es de 0,1 a 0,2 L/kg, con una fuerte unión a proteínas plasmáticas en torno al 99%.

Biotransformación

Ibuprofeno es ampliamente metabolizado en el hígado por hidroxilación y carboxilación del grupo isobutilo a través del CYP2C9 y CYP2C8. Sus metabolitos carecen de actividad farmacológica. El ibuprofeno y sus metabolitos son en parte conjugados con ácido glucurónico.

Eliminación

La eliminación de ibuprofeno tiene lugar principalmente a nivel renal y se considera total al cabo de 24 horas. Un 10% aproximadamente se elimina de forma inalterada y un 90% se elimina en forma de metabolitos inactivos, principalmente como glucurónidos.

Tiocolchicósido

Absorción

Después de la administración intramuscular, la C_{max} del tiocolchicósido se alcanza a los 30 minutos y se obtienen valores de 113 ng/mL y 175 ng/mL después de administrar dosis de 4 mg y 8 mg, respectivamente.

Los valores correspondientes del AUC son 283 y 417 ng•h/mL, respectivamente.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

El metabolito farmacológicamente activo SL18.0740 se observa también en concentraciones más bajas con una C_{max} de 11,7 ng/mL 5 horas después de la administración de la dosis y un AUC de 83 ng•h/mL.

No hay datos disponibles para el metabolito inactivo SL59.0955.

Después de la administración oral, no se detecta tiocolchicósido en el plasma.

Únicamente se observan dos metabolitos:

El metabolito farmacológicamente activo SL18.0740 y un metabolito inactivo SL59.0955. Para ambos, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan 1 hora después de la administración del tiocolchicósido.

Después de la administración de una dosis oral única de 8 mg de tiocolchicósido, la C_{max} y el AUC del SL18.0740 son aproximadamente de 60 ng/mL y 130 ng•h/mL, respectivamente. Los valores son mucho más bajos, 9 de 12, para el metabolito SL59.0955: en torno a 13 ng/mL para la C_{max} y de 15,5 ng•h/ml (hasta las 3 horas) a 39,7 ng•h/mL (hasta las 24 horas) para el AUC.

Distribución

El volumen aparente de distribución del tiocolchicósido se estima en torno a 42,7 L tras la administración intramuscular de 8 mg. No hay datos disponibles para ninguno de los dos metabolitos.

Biotransformación

Tras la administración oral, el tiocolchicósido se metaboliza primero en la aglicona 3-desmetiltiocolchicina o el SL59.0955. Esta etapa se produce principalmente como consecuencia del metabolismo intestinal, lo que explica la ausencia de tiocolchicósido inalterado circulante por esta vía de administración.

A continuación, el SL59.0955 es conjugado a su forma glucuronidada, el SL18.0740, que tiene actividad farmacológica equipotente al tiocolchicósido y, por tanto, justifica la actividad farmacológica tras la administración oral del tiocolchicósido. El SL59.0955 también se desmetila en didesmetil-tiocolchicina.

Eliminación

Después de la administración intramuscular, la $t_{1/2}$ aparente del tiocolchicósido es de 1,5 h y la eliminación plasmática de 19,2 L/h.

Después de la administración oral, la radioactividad total se excreta principalmente por las heces (79%), mientras que la excreción en orina representa apenas el 20%. No se excreta tiocolchicósido inalterado ni por la orina ni por las heces. El SL18.0740 y el SL59.0955 se encuentran en la orina y en las heces, mientras que el didesmetil-tiocolchicina se recupera solamente en las heces.

Después de la administración oral de tiocolchicósido, el metabolito SL18.0740 se elimina con una $t_{1/2}$ aparente que varía de 3,2 a 7 horas, y el metabolito SL59.0955 tiene una $t_{1/2}$ media de 0,8 horas.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

3.3. Información preclínica sobre seguridad

Ibuprofeno

No se observó mutagenicidad, carcinogenicidad ni teratogénesis asociada al ibuprofeno en los ensayos respectivos. Los estudios de toxicidad reproductiva, sin embargo, revelaron distocia, retardos en el parto y reducción de la supervivencia postnatal presumiblemente vinculados a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas. Hubo evidencia de inhibición de la ovulación y defectos de implantación.

Tiocolchicósido

Los estudios de mutagenicidad del metabolito activo (SL 18,0740) del tiocolchicósido mostraron resultados negativos en la prueba de mutación genética bacteriana (prueba de Ames), pero positivos en el ensayo *in vitro* de micronúcleos en linfocitos humanos y en el ensayo *in vivo* de micronúcleos en médula ósea de ratón a concentraciones 20 veces superiores a la observada en el plasma humano tras la administración oral de una dosis terapéutica de 8 mg de tiocolchicósido 2 veces al día. Los ensayos realizados al metabolito inactivo (SL 59,0955) mostraron iguales resultados, pero con niveles de exposición del metabolito más próximos a los obtenidos en humanos con la dosis terapéutica. El análisis posterior mediante hibridación fluorescente *in situ* (FISH) con sondas Pan de DNA centromérico demostró que los micronúcleos resultaron predominantemente de la pérdida cromosómica, indicativo de un efecto aneugénico (inductor de aneuploidía).

No se ha evaluado el potencial carcinógeno.

En los estudios de reproducción la administración de dosis orales de tiocolchicósido superiores a las usadas en humanos produjo malformaciones y fetotoxicidad en los animales. En ratas expuestas a dosis de tiocolchicósido de 12 mg/kg/día se observó retrasos del crecimiento y muerte del embrión. En conejos con dosis de 24 mg/kg/día hubo evidencia de costillas supernumerarias y osificación retardada.

4. INDICACIONES

Tratamiento del dolor leve a moderado que cursa con contractura de la musculatura estriada.

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

Adultos

Tabletas o comprimidos con ibuprofeno 400 o 600 mg y tiocolchicósido 4 mg:
1 tableta o comprimido cada 8 - 12 horas.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Tabletas o comprimidos con ibuprofeno 600 o 800 mg y tiocolchicósido 8 mg:
1 tableta o comprimido cada 12 horas.

Debido al componente tiocolchicósido la duración del tratamiento con cualquiera de las formulaciones no debe superar los 7 días continuos.

5.2. Dosis máxima

La dosis usual recomendada. El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

5.3. Dosis en poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Si la condición es de intensidad leve a moderada se puede usar el medicamento, pero con precaución extrema y vigilancia permanente ante la posibilidad de alguna complicación. Se recomienda iniciar el tratamiento con la mínima dosis efectiva posible. Si la condición es severa el uso está contraindicado.

Insuficiencia hepática

Si la condición es de intensidad leve a moderada se puede usar el medicamento, pero con precaución extrema y vigilancia permanente ante la posibilidad de alguna complicación. Se recomienda iniciar el tratamiento con la más baja dosis efectiva posible. Si la condición es severa el uso está contraindicado.

Edad avanzada (≥ 65 años)

La farmacocinética del ibuprofeno no se altera en pacientes de edad avanzada, por lo cual no se considera necesario ajustar la dosis, ni la frecuencia de administración. Sin embargo, dado que por su edad estos pacientes son más propensos a los efectos adversos de los medicamentos y, por lo general, tienen mayor probabilidad de presentar afecciones cardiovasculares, renales y/o hepáticas que podrían complicar el tratamiento e incrementar los riesgos, es recomendable en ellos comenzar con la dosis eficaz más baja posible y ajustarla gradualmente conforme a la respuesta clínica y la tolerancia.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

Administrar por vía oral con medio vaso con agua, con o sin las comidas.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

Relacionadas con ibuprofeno

Infecciones e infestaciones

Muy raras: En pacientes con enfermedades autoinmunes previas (tales como lupus eritematoso sistémico, enfermedad mixta del tejido conectivo), durante el tratamiento con ibuprofeno se han observado algunos casos con síntomas de meningitis aséptica tales como cuello rígido, cefalea, náuseas, vómitos, fiebre o desorientación; aunque también se han reportado casos en pacientes sin ninguna enfermedad crónica.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Raras: Trombocitopenia, neutropenia, eosinofilia, leucopenia, granulocitopenia, pancitopenia, agranulocitosis, anemia aplásica, anemia hemolítica.

Muy raras: Prolongación del tiempo de sangrado.

Trastornos del sistema inmunológico

Poco frecuentes: Angioedema.

Raras: Anafilaxia. En caso de reacción generalizada grave puede presentarse: inflamación de cara, lengua y laringe, broncoespasmo, asma, taquicardia, hipotensión y shock.

Muy raras: Lupus eritematoso sistémico.

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: Somnolencia.

Poco frecuentes: Insomnio, ansiedad, intranquilidad.

Raras: Reacción psicótica, nerviosismo, irritabilidad, depresión, confusión o desorientación.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Cefalea, mareo.

Poco frecuentes: Parestesia.

Muy raras: Meningitis aséptica (en pacientes con lupus eritematoso sistémico u otras enfermedades del colágeno).



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Trastornos oculares

Poco frecuentes: Alteraciones visuales.

Raras: Ambliopía, neuropatía óptica tóxica.

Trastornos del oído y del laberinto

Poco frecuentes: Tinnitus, trastornos auditivos.

Raras: Vértigo.

Trastornos cardiacos

Muy raras: Palpitaciones, insuficiencia cardiaca, infarto de miocardio.

Trastornos vasculares

Muy raras: Hipertensión arterial.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Poco frecuentes: Rinitis, broncoespasmo, asma, disnea.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Dispepsia, diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal, flatulencia, estreñimiento, melena, hematemesis, hemorragia gastrointestinal.

Poco frecuentes: Gastritis, úlcera duodenal, úlcera gástrica, úlceras bucales, perforación gastrointestinal.

Raras: Flatulencia, estreñimiento, esofagitis, estenosis esofágica, colitis hemorrágica inespecífica, exacerbación de enfermedad divertículo.

Muy raras: Pancreatitis.

Frecuencia no conocida: Colitis y enfermedad de Crohn.

Trastornos hepatobiliares

Poco frecuentes: Anomalías de la función hepática, hepatitis, ictericia.

Raras: Lesión hepática, hepatitis aguda, ictericia.

Frecuencia no conocida: Insuficiencia hepática.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: Erupción cutánea.

Poco frecuentes: Urticaria, prurito, erupción cutánea, púrpura (incluida la púrpura alérgica).

Muy raras: Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme, alopecia, reacciones de fotosensibilidad, vasculitis alérgica.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Frecuencia no conocida: Síndrome de hipersensibilidad a fármacos (síndrome de DRESS), pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA), reacciones de fotosensibilidad.

Trastornos renales y urinarios

Raras: Falla renal.

Muy raras: Necrosis papilar.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: Fatiga.

Exploraciones complementarias

Raras: Aumento del nitrógeno de la urea en sangre, de las transaminasas séricas, creatinina sérica, en el ácido úrico sérico y de la fosfatasa alcalina, disminución en los valores de hemoglobina y hematocrito, inhibición de la agregación plaquetaria, tiempo de sangrado prolongado, disminución del calcio sérico.

Relacionadas con tiocolchicósido

Trastornos del sistema inmunológico

Raras: Angioedema.

Muy raras: Reacciones de hipersensibilidad que incluyen: urticaria, hipotensión y shock anafiláctico.

Trastornos psiquiátricos

Muy raras: Somnolencia.

Trastornos del sistema nervioso

Raras: Cefalea, agitación psicomotriz, obnubilación, malestar general.

Muy raras: Síncope vasovagal.

Frecuencia no conocida: Convulsiones.

Trastornos gastrointestinales

Raras: Náuseas, vómitos, diarrea, pirosis, epigastralgia.

Trastornos hepatobiliares

Frecuencia no conocida: Disfunción hepática.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Raras: Prurito, eritema, erupción maculopapular, erupción vesiculobulbosa.



Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”

“Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita a los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”, a través de la página web: http://inhrr.gob.ve/?page_id=4493”.

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

Con ibuprofeno

Anticoagulantes, antiagregantes plaquetarios y trombolíticos:

Los anticoagulantes (como la warfarina y la heparina), antiagregantes plaquetarios (como el ácido acetilsalicílico o el clopidogrel y similares) y los agentes trombolíticos (como la estreptoquinasa) pueden incrementar el riesgo de hemorragia gastrointestinal.

Antihipertensivos:

Los AINEs pueden disminuir la eficacia antihipertensiva de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (como el captopril y similares), de los antagonistas de receptores de angiotensina II (como el losartán y similares) y de los bloqueantes beta-adrenérgicos (como el atenolol y similares). Adicionalmente, la co-administración de un AINE con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina o un antagonista de receptores de angiotensina II puede conducir a un deterioro de la función renal.

Litio:

Los AINEs en general pueden reducir la depuración renal del Litio y, como resultado, aumentar sus concentraciones plasmáticas y riesgos de toxicidad.

Diuréticos:

Los AINEs pueden contrarrestar el efecto natriurético de la furosemida y diuréticos tiazidas.

AINEs:

Su combinación con otros AINEs aumenta el riesgo de hemorragia gastrointestinal y de falla renal.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Pentoxifilina:

Su combinación con pentoxifilina puede incrementar el riesgo de hemorragia gastrointestinal.

Corticosteroides:

Los corticosteroides incrementan el potencial gastrolesivo de los AINEs.

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina:

La combinación de un AINE con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (como fluoxetina, sertralina, citalopram y similares) puede incrementar el riesgo de hemorragia gastrointestinal.

Inmunosupresores:

Los AINEs pueden aumentar el riesgo de nefrotoxicidad de agentes inmunosupresores (como la ciclosporina, el tacrolimus y similares) como resultado de una disminución del flujo sanguíneo renal debida a la inhibición de la síntesis renal de prostaglandinas.

Metotrexato:

Los AINEs en general pueden reducir la depuración renal de metotrexato y aumentar así sus concentraciones plasmáticas y riesgos de toxicidad.

Digoxina:

Los AINEs en general pueden reducir la depuración renal de la digoxina y, como resultado, aumentar sus niveles séricos y riesgos de toxicidad.

Fenitoína:

Los AINEs pueden desplazar a la fenitoína de su unión a proteínas, aumentando así sus concentraciones plasmáticas y la posibilidad de reacciones adversas.

Sulfonilureas:

Los AINEs pueden incrementar el efecto hipoglucemiante de sulfonilureas (como la clorpropamida) por desplazamiento de su unión a proteínas plasmáticas y consecuente aumento de sus concentraciones séricas.

Antiácidos:

Disminuyen la absorción gastrointestinal del ibuprofeno.

Alcohol:

El consumo de bebidas alcohólicas durante un tratamiento prolongado con AINEs incrementa el riesgo de úlcera gastroduodenal.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Alimentos:

La presencia de alimentos retrasa la absorción gastrointestinal del ibuprofeno, aunque no su magnitud. Puede ocurrir un retardo en la aparición del efecto terapéutico.

Con tiocolchicósido

No se han reportado interacciones.

7.2. Interferencia con pruebas de laboratorio

El ibuprofeno puede disminuir la glucemia, el hematocrito y la hemoglobina. Puede incrementar el tiempo de sangrado, los valores de transaminasas y las concentraciones séricas de nitrógeno ureico, creatinina y potasio.

No se ha reportado la alteración de resultados de pruebas debidas al uso de tiocolchicósido

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

Los estudios preclínicos realizados con tiocolchicósido han demostrado que uno de sus metabolitos (el SL 59,0955) puede estar asociado a aneuploidía (alteración del número o de la disposición de los cromosomas en las células en división) a concentraciones séricas cercanas a las que se alcanzan con la dosis terapéutica usual del fármaco (8 mg vía oral 2 veces al día). La aneuploidía se considera un factor de riesgo de teratogenicidad, embriotoxicidad, aborto espontáneo y de reducción de la fertilidad masculina. En teoría también incrementa el riesgo de cáncer, aunque por lo general dicho aumento solo resulta significativo si se produce una exposición prolongada al agente causante. Por ello, se debe evitar el uso de tiocolchicósido en el tratamiento de condiciones crónicas. La duración del tratamiento no debe superar los 7 días continuos.

Debido a su potencial aneugénico (inductor de aneuploidía), se debe evitar el uso de tiocolchicósido durante el embarazo, durante la lactancia, en mujeres en edad fértil no sometidas a medidas anticonceptivas y en menores de 16 años.

Con el uso de tiocolchicósido se han reportado ataques convulsivos, en especial en pacientes con desórdenes del sistema nervioso central (como: lesión cerebral, epilepsia, historia de convulsiones o alteraciones de la barrera hemato-encefálica). Por ello, se recomienda precaución en caso de ser necesario su empleo en pacientes con tales condiciones o factores que predisponen a la posibilidad de convulsiones.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Con el uso de AINEs en general se han reportado casos graves y potencialmente fatales de hipersensibilidad. Por ello, se debe instruir a los pacientes a suspender de inmediato el tratamiento y procurar asistencia médica ante la aparición repentina de: erupción generalizada u otras manifestaciones cutáneas, fiebre, inflamación de los párpados, la nariz, la boca o la garganta, debilidad y dificultad respiratoria.

El uso de AINEs en general se ha asociado a la ocurrencia de casos graves y ocasionalmente fatales de úlcera péptica, perforación y hemorragia gastrointestinal que pueden presentarse de manera repentina e inclusive sin la ocurrencia de síntomas previos. Por ello, se debe advertir a los pacientes la importancia de informar inmediatamente al médico si durante el tratamiento se presenta: dolor epigástrico, ardor estomacal, dispepsia, hematemesis, sangre en heces o alguna otra manifestación que sugiera la posibilidad de una complicación gastrointestinal, en cuyo caso deberá suspenderse el uso del producto.

El uso de AINEs en dosis elevadas y/o por tiempo prolongado se ha vinculado a la posibilidad de eventos trombóticos cardiovasculares que podrían comprometer la vida de los pacientes (p.ej.: infarto de miocardio y accidente cerebrovascular). La experiencia clínica revela que los pacientes con enfermedad cardiovascular pre-existente o factores de riesgo para la misma (hipertensión arterial, diabetes mellitus, hiperlipidemia, sobrepeso y/o tabaquismo) resultan particularmente propensos. Por ello, para el uso en tales circunstancias se recomienda la consideración previa del balance riesgo/beneficio y, así mismo, advertir a los pacientes la importancia de notificar al médico si durante el tratamiento se presentan síntomas que hagan sospechar la reacción, como: dolor en el pecho, disnea, cefalea intensa, mareo, parestesia, debilidad y trastornos del habla.

En pacientes con disfunción renal y/o hepática, insuficiencia cardíaca, depleción de volumen (por deshidratación o uso de diuréticos), tratamiento concomitante con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o con antagonistas de los receptores de angiotensina II y en pacientes de edad avanzada, la inhibición de la síntesis de prostaglandinas generada por el ibuprofeno puede comprometer la perfusión renal y conducir a una insuficiencia renal aguda. Por ello, se recomienda extremar las precauciones en tales casos.

Debido a que con el uso de AINEs en general se han reportado reacciones adversas hepáticas graves como: insuficiencia hepática aguda, hepatitis fulminante y necrosis hepática, se debe advertir a los pacientes la importancia de informar al médico si durante el tratamiento con ibuprofeno se presentan: náuseas, fatiga, letargia, prurito, coloración amarilla en los ojos o la piel, dolor en el cuadrante superior derecho o



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

síntomas parecidos a la gripe, dado que podría constituir el pródromo de una hepatotoxicidad inducida por el fármaco.

Usar con precaución en pacientes de edad avanzada y en pacientes con disfunción renal y/o hepática de intensidad leve a moderada, hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca, edema, asma bronquial y, en general, con cualquier condición que pudiese agravarse por retención o sobrecarga de fluidos.

8.2. Embarazo

Hay datos limitados relativos al uso de tiocolchicósido en mujeres embarazadas. Por tanto, se desconoce el riesgo potencial para el embrión y el feto.

Aunque no se ha evidenciado teratogenicidad en ensayos experimentales con el ibuprofeno, no hay estudios clínicos adecuados que demuestren su seguridad en mujeres embarazadas. No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

Es importante destacar, sin embargo, que en embarazos a término el uso de AINEs se ha asociado a la posibilidad de cierre prematuro del ducto arterioso, así como a la ocurrencia de disfunción renal e hipertensión pulmonar neonatal. Igualmente, se ha planteado que la inhibición de la síntesis de prostaglandinas podría ocasionar durante el parto disminución de las contracciones uterinas y complicaciones hemorrágicas (por el efecto antiagregante plaquetario). Debido a ello, el uso de ibuprofeno en el tercer trimestre del embarazo y durante el parto está contraindicado.

8.3. Lactancia

No se conoce con precisión si el ibuprofeno se distribuye en leche materna y no se dispone de información sobre la seguridad de su empleo durante la lactancia.

El tiocolchicósido se excreta en la leche materna y sobre el mismo existe evidencia experimental sugestiva de genotoxicidad por lo que su uso está contraindicado.

Debido a ello, se debe evitar el uso de la combinación durante la lactancia.

De ser imprescindible su empleo por no existir otra alternativa terapéutica, se deberá suspender la lactancia mientras dure el tratamiento.

8.4. Fertilidad

En un estudio de fertilidad realizado en ratas, no se observó reducción de la fertilidad con dosis de hasta 12 mg/kg, es decir, niveles de dosis que no indujeron ningún efecto clínico. El tiocolchicósido y sus metabolitos ejercen actividad aneugénica a distintas concentraciones, lo que es un factor de riesgo para la reducción de la fertilidad humana.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

8.5. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre el efecto de ibuprofeno - tiocolchicósido sobre la capacidad de conducir vehículos o de utilizar maquinaria.

Si bien la aparición de somnolencia debe considerarse como un evento muy raro, es necesario tener en cuenta esta posibilidad, cuando se conducen vehículos o se manejan máquinas.

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al tiocolchicósido, ibuprofeno, al ácido acetilsalicílico y a otros AINEs.

Úlcera péptica activa.

Antecedentes de úlcera, hemorragia gastrointestinal o perforación relacionados con tratamientos anteriores con AINEs.

Enfermedad intestinal inflamatoria.

Enfermedad hepática y/o renal grave.

Insuficiencia cardíaca grave.

Pacientes con alteraciones de coagulación y/o tratamiento anticoagulante.

Pacientes con anemia hemolítica grave.

En casos de parálisis flácida o hipotonía muscular.

Sospecha o certeza de embarazo.

Durante la lactancia.

Menores de 18 años.

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

Las manifestaciones clínicas de una sobredosificación con la combinación de ibuprofeno y tiocolchicósido corresponden principalmente al componente ibuprofeno y pueden incluir, según la cantidad ingerida: letargia, mareo, somnolencia, desorientación, náuseas, vómitos, dolor abdominal, hemorragia gastrointestinal, nistagmo, tinnitus, disnea, apnea, depresión respiratoria, hipotensión, acidosis metabólica, hiperpotasemia, arritmias cardíacas, falla renal, disfunción hepática, convulsiones y coma.

Con respecto al tiocolchicósido cabe esperar reacciones similares a las reportadas con las dosis terapéuticas usuales, aunque probablemente de mayor severidad.

10.2. Tratamiento

En caso de ingestión reciente (menos de 60 minutos) se recomiendan medidas orientadas a prevenir la absorción gastrointestinal (emesis o lavado gástrico, según la condición del paciente, más carbón activado), seguido por tratamiento sintomático y



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

de soporte. En caso necesario respiración asistida, manejo de la hipotensión y corrección del desbalance hidroelectrolítico. Se debe considerar la posibilidad de convulsiones.

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

VIA DE ADMINISTRACION: Oral.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo vigilancia médica.

No se administre en el embarazo o cuando se sospeche su existencia. En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia materna mientras dure el tratamiento.

El tratamiento con este producto no debe superar los 7 días.

Se debe informar al médico si se presenta algún efecto indeseable con el uso de este producto, en especial trastornos del tubo digestivo.

Si se presentan síntomas de alergia, suspenda el uso e informe al médico.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No exceda la dosis prescrita

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula, al ácido acetilsalicílico o a otros analgésicos antiinflamatorios.

Úlcera gastroduodenal activa.

Embarazo.

Menores de 18 años.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Abril de 2023