



16302/09082018

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MOTRIN[®] COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg
(IBUPROFENO)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

MOTRIN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 400 mg de Ibuprofeno.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos Recubiertos

4. PARTICULARIDADES CLINICAS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de procesos inflamatorios, dolorosos leves a moderados y/o estados febriles.

USOS

MOTRIN está indicado para el alivio de los signos y síntomas de la artritis reumatoide (AR), artritis reumatoide juvenil, artritis psoriásica, enfermedad articular degenerativa (osteoartritis (OA)), espondilitis anquilosante.

MOTRIN está indicado para el alivio del dolor leve a moderado: fibrositis dorsolumbar (lumbago), afecciones dolorosas musculoesqueléticas, gota, afecciones reumáticas no articulares tales como tendinitis, bursitis, síndrome agudo del hombro doloroso, lesiones de tejidos blandos como esguinces y torceduras, dolor dentario, cirugía menor (cirugía maxilofacial, post-episiotomía etc.) MOTRIN también está indicado para el tratamiento de la dismenorrea primaria

No se han realizado estudios clínicos controlados para establecer la seguridad y eficacia de MOTRIN en niños.



4.2 Dosis y método de administración

Se pueden minimizar las reacciones adversas y secundarias mediante la dosis eficaz mínima por el período más corto necesario para controlar los síntomas.

Comprimidos de ibuprofeno: No exceda una dosis total diaria de 3200 mg. Si aparecen malestares gastrointestinales, administre ibuprofeno con las comidas o con leche.

Artritis reumatoide y osteoartritis, incluyendo reactivaciones de enfermedad crónica:

Dosis sugerida: 1200 mg-3200 mg diarios (300 mg qid; 400 mg, 600 mg o 800 mg tid o qid).

La dosis de ibuprofeno debe adecuarse a cada paciente y puede disminuirse o aumentarse en función de la gravedad de los síntomas, ya sea al momento de inicio del tratamiento farmacológico o a medida que el paciente responde o no responde satisfactoriamente. Los brotes agudos de artritis reumatoide grave deben responder mejor al rango de dosis elevadas. La osteoartritis debe responder a las dosis intermedia de ibuprofeno del rango terapéutico. Se debe administrar la dosis más baja de ibuprofeno que proporcione un control aceptable.

Artritis reumatoide juvenil:

Dosis sugerida: 30-40 mg/ Kg/ día en dosis divididas.

Padecimientos reumáticos no articulares (tendinitis, bursitis, lumbalgia, síndrome agudo del hombro doloroso):

Dosis sugerida: son 400, 600 mg cada 8 o 6 horas. En general, estos padecimientos agudos tienden a responder más rápidamente que los padecimientos crónicos. La dosis deberá ser ajustada de acuerdo a las respuestas del paciente.

Lesiones de tejidos blandos (esguinces y torceduras):

Dosis sugerida: 400 a 600 mg cada 4-6 horas.

Dolor leve a moderado:

Dosis sugerida: 400 mg cada 4 a 6 horas según necesidad para el alivio del dolor.

En los estudios clínicos controlados de analgesia, dosis de MOTRIN superiores a 400 mg no fueron más eficaces que la dosis de 400 mg.

Dismenorrea:

Dosis sugerida: Con la primera aparición del dolor, se debe administrar ibuprofeno en una dosis de 400 mg cada 4 horas según sea necesario

4.3 Contraindicaciones

El Ibuprofeno está contraindicado en:



Pacientes con hipersensibilidad demostrada Ibuprofeno o a cualquiera de sus excipientes. Existe la posibilidad de sensibilidad cruzada con la aspirina y otros AINEs. Pacientes con la tríada de la aspirina (asma bronquial, rinitis e intolerancia a la aspirina). Se han reportado reacciones anafilactoides fatales en tales pacientes.

Tratamiento de dolor perioperatorio en el escenario de cirugía de injerto de bypass de arteria coronaria (CABG).

Pacientes con insuficiencia renal severa.

Pacientes con insuficiencia hepática severa.

Pacientes con insuficiencia cardíaca severa.

Niños menores de 12 años

4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso

Se debe evitar el uso concomitante de Ibuprofeno con AINEs no aspirina sistémicos, incluidos los inhibidores de la COX-2.⁵ El uso concomitante de dos AINEs sistémicos diferentes puede incrementar la frecuencia de sangrados y úlceras gastrointestinales.⁵

Efectos Cardiovasculares (CV)

Los AINEs pueden provocar un aumento en el riesgo de acontecimientos trombóticos CV, infarto de miocardio e infarto cerebral, que pueden ser letales. Este riesgo aumenta con el período de uso. El aumento relativo de este riesgo parece ser similar en aquellos con o sin enfermedad CV conocida o factores de riesgo CV. Sin embargo, los pacientes con enfermedad CV conocida o factores de riesgo CV pueden estar en mayor riesgo en términos de incidencia absoluta, debido a una mayor tasa de incidencia en la línea de base.⁶ Para minimizar el riesgo potencial de un acontecimiento CV adverso en pacientes tratados con Ibuprofeno, se debe utilizar la dosis eficaz mínima durante el período de tiempo más corto posible. Los médicos y pacientes deben estar alertas al desarrollo de tales acontecimientos, incluso en ausencia de síntomas CV anteriores. Los pacientes deben estar informados acerca de los signos o síntomas de toxicidad CV grave y los pasos a seguir si esta ocurre.

Hipertensión

Como sucede con todos los AINE, el Ibuprofeno puede provocar la aparición de una nueva hipertensión o el empeoramiento de una hipertensión preexistente, que en ambos casos puede contribuir a una mayor incidencia de acontecimientos CV. Los AINE, como el Ibuprofeno, deben utilizarse con precaución en pacientes con hipertensión.



En el sub-estudio PRECISION-ABPM (Evaluación Aleatorizada Prospectiva de la Seguridad Integrada de Celecoxib frente a Ibuprofeno o Naproxeno – Monitoreo Ambulatorio de la Presión Arterial), en el Mes 4, los resultados demostraron que ibuprofeno con concentración prescrita (600 a 800 mg tres veces al día) aumentó significativamente la PAS (Presión Arterial Sistólica) media de 24 horas en comparación con celecoxib, pero no en comparación con naproxeno (consulte la sección 5.1, Propiedades Farmacodinámicas – Estudios Clínicos – Sub-estudio ABPM).⁹

Se debe monitorear atentamente la presión sanguínea durante el inicio del tratamiento con Ibuprofeno y el transcurso del mismo.

Retención de Líquidos y Edema

Al igual que con otros medicamentos que se conoce que inhiben la síntesis de la prostaglandina, se ha observado retención de líquidos y edema en algunos pacientes que tomaban AINE, incluyendo Ibuprofeno. Por lo tanto, el Ibuprofeno debe utilizarse con precaución en pacientes con función cardíaca comprometida y otras enfermedades que predispongan a, o empeoren con, la retención de líquidos. Se debe controlar atentamente a los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) o hipertensión preexistentes.

Efectos Gastrointestinales (GI)

Los AINEs, incluido el Ibuprofeno, pueden provocar serias reacciones adversas gastrointestinales (GI, por sus siglas en inglés), entre ellas inflamación, sangrado, úlceras y la perforación del estómago, el intestino delgado o el intestino grueso, que puede ser letal. Cuando ocurre sangrado o úlceras gastrointestinales en pacientes que reciben Ibuprofeno, se debe interrumpir el tratamiento. Los pacientes con mayor riesgo de desarrollar este tipo de complicaciones gastrointestinales con los AINE son las personas de edad avanzada, los pacientes con enfermedad CV, los pacientes que toman aspirina, corticosteroides, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina concomitantemente con el medicamento, pacientes que ingieren alcohol o los pacientes con antecedentes de enfermedad gastrointestinal o la enfermedad activa, tales como úlceras, enfermedades de sangrado o inflamación gastrointestinal.⁵ Por lo tanto, se debe utilizar el Ibuprofeno con precaución en tales pacientes.

Efectos Hepáticos

Al igual que con otros medicamentos antiinflamatorios no esteroides, pueden darse aumentos al límite de lo normal de uno o más de los análisis de laboratorio de la función hepática en hasta el 15% de los pacientes. Estas anomalías pueden progresar, pueden permanecer esencialmente sin cambios o pueden ser transitorias con la continuación del tratamiento. Un paciente con síntomas o signos que sugieren una disfunción hepática o con un examen de hígado anormal debe ser evaluado en búsqueda de pruebas del desarrollo de más reacciones hepáticas graves, mientras está en tratamiento con Ibuprofeno. Se han informado reacciones hepáticas graves, entre ellas ictericia y casos de



hepatitis letal, con el Ibuprofeno, al igual que con otros medicamentos antiinflamatorios no esteroideos.

Si bien tales reacciones son raras, si continúan o empeoran los análisis de hígado anormales, si aparecen signos y síntomas clínicos que manifiestan una enfermedad hepática, o si se dan manifestaciones sistemáticas (por ejemplo, eosinofilia, exantema) se debe discontinuar el tratamiento con Ibuprofeno.

Efectos oftálmicos

Se han informado visión borrosa y/o disminuida, escotoma, y/o cambios en la visión cromática. Si un paciente desarrolla tales molestias mientras está en tratamiento con Ibuprofeno, debe discontinuarse el tratamiento, y el paciente debe someterse a un examen oftalmológico, que incluya un examen de los campos visuales centrales y la visión cromática.

Reacciones cutáneas

Se han informado escasos casos de reacciones cutáneas graves, algunas de ellas letales, incluyendo efectos de la droga con eosinofilia y síntomas sistémicos (EDESS),¹⁰ dermatitis exfoliativa, el síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica en relación con el uso de AINEs, incluido el Ibuprofeno. Aparentemente los pacientes están en mayor riesgo de sufrir estos acontecimientos temprano durante el transcurso del tratamiento; la aparición del acontecimiento suele ocurrir en la mayoría de los casos en el primer mes de tratamiento. Se debe discontinuar el uso de Ibuprofeno ante la primera aparición de exantema de la piel, lesiones de la mucosa u otro signo de hipersensibilidad.

Efectos Renales

En algunos casos aislados, los AINEs, incluido el Ibuprofeno, pueden provocar nefritis intersticial, glomerulitis, necrosis papilar y síndrome nefrótico. Los AINE inhiben la síntesis de la prostaglandina renal, que desempeña un papel de apoyo en el mantenimiento de la perfusión renal en pacientes con disminución del flujo sanguíneo renal y la volemia. En tales pacientes, la administración de un AINE puede desencadenar una descompensación renal manifiesta, que suele llevar a una recuperación al estado previo al tratamiento ante la discontinuación del tratamiento con AINE. Los pacientes con mayor riesgo de tal reacción son aquellos con insuficiencia cardíaca congestiva, como cirrosis, síndrome nefrótico y enfermedad renal manifiesta. Se debe controlar atentamente a tales pacientes mientras reciben tratamiento con AINE.

Debido a que el Ibuprofeno se elimina principalmente a través de los riñones, se debe controlar con atención a los pacientes con un gran compromiso de la función renal y se debe anticipar una disminución de la dosis para evitar la acumulación de medicamento. Tales pacientes con alto riesgo de desarrollar una disfunción renal con el tratamiento crónico con Ibuprofeno deben tener un control periódico de la función renal.

Uso con anticoagulantes orales



El uso concomitante de AINEs, incluido el ibuprofeno, con anticoagulantes orales aumenta el riesgo de sangrados gastrointestinales y no gastrointestinales, y se los debe administrar con precaución. Los anticoagulantes orales incluyen los anticoagulantes orales nuevos (tal como apixaban, dabigatran, rivaroxaban) y los de tipo warfarina/cumarina. La INR de anticoagulación debe monitorearse en los pacientes que toman un anticoagulante de tipo warfarina/cumarina (consulte la sección 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).⁵

Precauciones generales

Hipersensibilidad

Alrededor del 10% de los pacientes con asma pueden tener asma sensible a la aspirina. El uso de la aspirina en pacientes con asma sensible a la aspirina se ha asociado con broncoespasmo grave, que puede ser letal. Debido a que se ha informado una reactividad cruzada, incluido el broncoespasmo, entre la aspirina y otros antiinflamatorios no esteroideos en tales pacientes con sensibilidad a la aspirina, el Ibuprofeno no debe administrarse a pacientes con esta forma de sensibilidad a la aspirina (Consulte la sección 4.3 Contraindicaciones) y debe utilizarse con precaución en todos los pacientes con asma preexistente.

Las reacciones anafilactoides pueden ocurrir incluso en pacientes sin exposición previa al Ibuprofeno (consulte la sección 4.3 Contraindicaciones).

El Ibuprofeno, al igual que otros agentes antiinflamatorios no esteroideos, pueden inhibir la agregación plaquetaria, pero el efecto es cuantitativamente menor y de duración más corta que el que se observa con la aspirina. Se ha demostrado que el Ibuprofeno prolonga el tiempo de sangrado (pero dentro del rango normal) en personas normales. Debido a que este efecto de sangrado prolongado puede ser exagerado en pacientes con defectos hemostáticos subyacentes, el Ibuprofeno debe utilizarse con precaución en personas con defectos de coagulación intrínsecos y aquellos en tratamiento con anticoagulantes.

La actividad antipirética y antiinflamatoria del Ibuprofeno puede disminuir la fiebre y la inflamación, disminuyendo así su utilidad como signos de diagnóstico en la detección de complicaciones de presuntos trastornos dolorosos no infecciosos ni inflamatorios.

En raras ocasiones, se ha observado meningitis aséptica con fiebre y coma en pacientes en tratamiento con Ibuprofeno. Si bien es más probable que ocurra en pacientes con lupus eritematoso diseminado y enfermedades del tejido conjuntivo relacionadas, se ha informado en pacientes que no tienen una enfermedad crónica subyacente. Si se observan signos o síntomas de meningitis en un paciente en tratamiento con Ibuprofeno, se debe considerar la posibilidad de que esté relacionado con el Ibuprofeno.

Anormalidad en análisis de laboratorio

Se observó una disminución en la hemoglobina de 1 gm o más en aproximadamente el 20% de los pacientes que tomaban hasta 2400 mg de Ibuprofeno al día. Se han observado



hallazgos similares con otros medicamentos antiinflamatorios no esteroideos; se desconoce el mecanismo.

Precauciones en Poblaciones Especiales

Uso Geriátrico

La edad avanzada tiene una influencia mínima en la farmacocinética del Ibuprofeno. Los pacientes de edad avanzada o debilitados, tienen menor tolerancia de las úlceras o el sangrado que otras personas, y los informes más espontáneos de acontecimientos gastrointestinales letales se registran en esta población. Se deben considerar los cambios relacionados con la edad en la fisiología hepática, renal y del sistema nervioso central, así como las enfermedades patológicas y los medicamentos concomitantes, antes del inicio del tratamiento con Ibuprofeno. Es esencial que haya un control cuidadoso y educación del paciente de edad avanzada

Uso Pediátrico.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de MOTRIN en pacientes pediátricos.

4.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Anticoagulantes: Varios estudios controlados de corto plazo no pudieron demostrar que el Ibuprofeno afectaba de manera significativa los tiempos de protrombina o una variedad de otros factores de coagulación cuando se administraba a personas en tratamiento con anticoagulantes de tipo cumarina. Sin embargo, se ha informado el sangrado cuando se administraba Ibuprofeno a pacientes en tratamiento con anticoagulantes tipo cumarina. Se debe administrar el Ibuprofeno con precaución en pacientes en tratamiento con anticoagulantes (consulte la sección 4.4 Anormalidad en análisis de laboratorio).

Antihipertensivos, incluyendo diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), antagonistas de los receptores de la angiotensina II (AIIA) y betabloqueantes: Los AINEs pueden reducir la eficacia de los diuréticos y otros antihipertensivos, incluyendo inhibidores de la ECA, AIIA y betabloqueantes.⁵

En pacientes con deterioro de la función renal (por ejemplo, pacientes deshidratados o pacientes de edad avanzada con función renal comprometida), la coadministración de un inhibidor de la ECA o AIIA y/o diuréticos con un inhibidor de la ciclooxigenasa puede aumentar el deterioro de la función renal, incluyendo la posibilidad de una insuficiencia renal aguda, que suele ser reversible.⁵ Se debe considerar el acontecimiento de estas interacciones en pacientes que toman Ibuprofeno con un inhibidor de la ECA o un AIIA y/o diuréticos.⁵

Por lo tanto, la administración concomitante de estos medicamentos debe realizarse con precaución, especialmente en los pacientes de edad avanzada. Los pacientes deben estar



bien hidratados y se debe evaluar la necesidad de controlar la función renal en el inicio del tratamiento concomitante y en forma periódica de ahí en adelante.

Aspirina: No se recomienda el uso crónico concomitante de Ibuprofeno y aspirina. El ibuprofeno interfiere con el efecto antiplaquetario de las dosis bajas de aspirina y, por lo tanto, puede interferir con el tratamiento profiláctico de una enfermedad CV con aspirina.⁵

Corticosteroides: Riesgo mayor de úlceras o sangrado gastrointestinal.

Ciclosporina: Debido a su efecto sobre las prostaglandinas renales, los AINEs tales como ibuprofeno pueden aumentar el riesgo de nefrotoxicidad con ciclosporina.⁵

Diuréticos: Estudios clínicos, así como observaciones aleatorias, han demostrado que el Ibuprofeno puede reducir el efecto natriurético de la furosemida, la tiazida y otros diuréticos en algunos pacientes. Esta respuesta se ha atribuido a la inhibición de la síntesis de la prostaglandina renal por el Ibuprofeno y otros medicamentos antiinflamatorios no esteroideos. Por ende, cuando se agrega Ibuprofeno al tratamiento de un paciente que recibe furosemida, tiazida u otro diurético, o cuando se agrega furosemida, tiazida u otro diurético al tratamiento de un paciente que recibe Ibuprofeno, se debe observar de cerca al paciente para determinar si se obtiene el efecto deseado. (Consulte la sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso, Efectos renales para obtener más información respecto de los posibles efectos renales.)

Litio: El Ibuprofeno produjo un incremento de los niveles plasmáticos de litio y una disminución en la aclaramiento renal de litio de importancia clínica en un estudio de 11 voluntarios normales. La concentración de litio mínima promedio aumentó 15%, y la aclaramiento renal del litio fue significativamente menor durante este período de administración de medicamento concomitante. Se ha atribuido este efecto a la inhibición de la síntesis de la prostaglandina renal. De este modo, cuando se administra Ibuprofeno y litio conjuntamente, se debe observar cuidadosamente a los pacientes en búsqueda de signos de toxicidad de litio. (Lea los folletos sobre la preparación de litio antes del uso de tal tratamiento concurrente.)

Antagonistas de los receptores H-2: En estudios con voluntarios humanos, la coadministración de cimetidina o ranitidina no tuvo un efecto considerable en la concentración sérica de Ibuprofeno.

Metotrexato: Se aconseja tener precaución cuando se administra metotrexato en forma concurrente con AINEs, incluido Ibuprofeno, porque la administración de AINEs puede resultar en un aumento de los niveles plasmáticos de metotrexato, especialmente en pacientes que reciben dosis elevadas de metotrexato.⁵

Tacrolimus: Posible aumento del riesgo de nefrotoxicidad cuando se administran AINEs con tacrolimus.



No se han realizado estudios de interacción de drogas con Ibuprofeno de liberación prolongada.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad

En base al mecanismo de acción, el uso de AINE puede demorar o prevenir la ruptura de los folículos ováricos, que se ha asociado con la infertilidad reversible en algunas mujeres. En mujeres que tienen dificultad para concebir o que están investigando las causas de infertilidad, se debe considerar el abandono del tratamiento con AINE, incluyendo Ibuprofeno.¹

Embarazo

No se recomienda la administración de Ibuprofeno durante el embarazo. Los estudios reproductivos realizados en animales no demostraron pruebas de anomalías de desarrollo. Sin embargo, los estudios de reproducción animal no siempre predicen la respuesta humana. No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Debido a los efectos conocidos de los antiinflamatorios no esteroideos sobre el sistema CV fetal (cierre del conducto arterial), se debe evitar el uso durante la última etapa del embarazo.

La inhibición de la síntesis de la prostaglandina podría afectar negativamente el embarazo. Los datos de estudios epidemiológicos sugieren un aumento del riesgo de aborto espontáneo después del uso de los inhibidores de la síntesis de la prostaglandina en la primera etapa del embarazo. En animales, la administración de inhibidores de la síntesis de la prostaglandina ha demostrado como resultado un aumento en la pérdida del embarazo antes y después de la implantación.²

Si se usan durante el segundo o tercer trimestre del embarazo, los AINEs pueden causar disfunción renal fetal que pueden resultar en la reducción del volumen de líquido amniótico u oligohidramnios en casos severos. Tales efectos pueden ocurrir poco después del inicio del tratamiento y son usualmente reversibles. Las mujeres embarazadas tratadas con ibuprofeno deben ser monitoreadas de cerca en cuanto al volumen del líquido amniótico.⁸

Trabajo de parto y alumbramiento

Al igual que con otros medicamentos que se sabe que inhiben la síntesis de la prostaglandina, se observó en ratas un aumento en la incidencia de la distocia y un parto tardío. No se recomienda la administración de Ibuprofeno durante el trabajo de parto y el alumbramiento.

Lactancia

En estudios limitados, un ensayo capaz de detectar 1 mcg/ml no demostró la presencia de Ibuprofeno en la leche de las madres lactantes. Sin embargo, debido a la naturaleza



limitada de los estudios y los posibles efectos adversos de los medicamentos que inhiben la prostaglandina en los neonatos, no se recomienda el uso de Ibuprofeno en madres en período de lactancia.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

El efecto del Ibuprofeno sobre la capacidad para manejar vehículos o usar maquinaria, no ha sido estudiado.

4.8 Reacciones adversas

Existe una probabilidad de una relación causal con el Ibuprofeno para las siguientes reacciones adversas:

Infecciones e infestaciones: cistitis, rinitis

Desórdenes del sistema linfático y sanguíneo: agranulocitosis, anemia aplásica, eosinofilia, anemia hemolítica (a veces Coombs positivo), neutropenia, pancitopenia, trombocitopenia con o sin púrpura, inhibición de la agregación plaquetaria.³

Trastornos del sistema inmunológico: reacciones anafilactoides, anafilaxia

Trastornos metabólicos y de nutrición: disminución del apetito, retención de líquidos (por lo general, responde rápidamente ante la discontinuación del medicamento)

Trastornos psiquiátricos: confusión, depresión, labilidad emocional, insomnio, nerviosismo

Trastornos del sistema nervioso: meningitis aséptica con fiebre y coma, convulsiones, mareos, dolor de cabeza, somnolencia

Trastornos oculares: diplopía, visión borrosa o disminuida, escotoma o cambios en la visión cromática, sequedad en los ojos

Trastornos auditivos y del laberinto: pérdida auditiva, zumbido de oídos

Trastornos cardíacos: insuficiencia cardíaca congestiva en pacientes con función cardíaca marginal, palpitaciones

Trastornos vasculares: hipotensión, hipertensión³

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino: broncoespasmo, disnea

Trastornos gastrointestinales: calambres o dolor abdominal, malestar abdominal, estreñimiento, diarrea, sequedad en la boca, duodenitis, dispepsia, dolor epigástrico,



sensación de llenura del tracto gastrointestinal (indigestión gaseosa y flatulencia), úlcera gástrica o duodenal con sangrado o perforación, gastritis, hemorragia gastrointestinal, úlcera gingival, hematemesis, indigestión, melena, náuseas, esofagitis, pancreatitis, inflamación del intestino delgado o grueso, vómitos, úlcera del intestino delgado³, úlcera del intestino grueso³, perforación del intestino delgado³, perforación del intestino grueso³

Trastornos hepáticos biliares: insuficiencia hepática, necrosis hepática, hepatitis, síndrome hepatorenal, ictericia

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Alopecia, EDESS,¹⁰ eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, síndrome de Lyell (necrólisis epidérmica tóxica), reacciones de fotosensibilidad, prurito, exantema (incluido el tipo maculopapuloso), síndrome de Stevens-Johnson, urticaria, erupciones vesiculares ampollosas

Trastornos renales y urinarios: insuficiencia renal aguda en pacientes con deterioro notorio de la función renal preexistente, azotemia, glomerulitis, hematuria, poliuria, necrosis papilar renal, necrosis tubular, nefritis tubulointersticial³, síndrome nefrótico³, glomerulonefritis con lesiones mínimas⁴

Trastornos generales y trastornos en el lugar de administración: edema

Investigaciones: aumento de la presión sanguínea, disminución del nivel de hemoglobina y hematocrito, disminución en el aclaramiento de la creatinina, examen de la función hepática anormal, tiempo de sangrado prolongado³

4.9 Sobredosis

La toxicidad de la sobredosis de Ibuprofeno depende de la cantidad de medicamento ingerido y el tiempo transcurrido desde la ingestión. Debido a que la respuesta del paciente puede variar de manera considerable, es necesario evaluar cada caso en particular. Si bien es poco común, se han informado casos de toxicidad grave y muerte en la literatura médica con sobredosis de Ibuprofeno. Los síntomas informados más frecuentes de la sobredosis de Ibuprofeno incluyen dolor abdominal, náuseas, vómitos, letargo y somnolencia. Otros síntomas del sistema nervioso central incluyen dolor de cabeza, zumbido de los oídos, depresión del sistema nervioso central y convulsiones. Acidosis metabólica, coma, insuficiencia renal aguda y apnea (principalmente en los niños muy pequeños) pueden ocurrir con poca frecuencia. También se ha informado toxicidad CV, incluso hipotensión, bradicardia, taquicardia y fibrilación auricular. El tratamiento de la sobredosis de Ibuprofeno aguda es principalmente de apoyo. Los contenidos gástricos se deben evacuar por los medios apropiados. Quizá sea necesaria la gestión de la hipotensión, la acidosis y el sangrado gastrointestinal. El valor de la hemodiálisis es mínimo porque solamente se recupera una pequeña fracción de la dosis ingerida.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS



5.1 Propiedades farmacodinámicas

El Ibuprofeno tiene la acción farmacológica de un compuesto antiinflamatorio no esteroideo.

Estudios Clínicos

*Evaluación Aleatorizada Prospectiva de la Seguridad Integrada de Celecoxib frente a Ibuprofeno o Naproxeno*⁹

PRECISION fue un estudio doble ciego de seguridad cardiovascular realizado en 24,081 pacientes con OA o AR con enfermedad cardiovascular (ECV) o con alto riesgo de ECV en el que se comparó celecoxib (200 a 400 mg al día) con naproxeno (750 a 1000 mg al día) e ibuprofeno (1800 a 2400 mg al día) durante un tratamiento de 42 meses más un seguimiento de 1 mes después de la interrupción del tratamiento. El criterio primario de valoración, Colaboración de Autores de Ensayos de Antiplaquetas (APTC), fue un compuesto adjudicado de manera independiente de muerte cardiovascular (incluida muerte hemorrágica), infarto de miocardio no mortal o apoplejía no mortal. Además, se realizó un subestudio de 4 meses en 444 pacientes, el cual se enfocaba en los efectos de los tres medicamentos sobre la presión arterial según se midió a través de monitoreo ambulatorio.⁹

Con respecto al criterio primario de valoración CV compuesto, el tiempo hasta el primer evento de APTC, se demostró que celecoxib contaba con una ausencia de inferioridad, de importancia estadística, con respecto a ibuprofeno y también con ausencia de inferioridad, de importancia estadística, con respecto a naproxeno, además se demostró que ibuprofeno tenía una ausencia de inferioridad, de importancia estadística, con respecto a naproxeno. La tasa de eventos de APTC fue de 2.7% en el grupo con ibuprofeno frente a 2.3% en el grupo con celecoxib y a 2.5% en el grupo con naproxeno en el análisis con IDT y de 1.9% frente a 1.7% y 1.8% respectivamente en el análisis con IDTM. A partir del estudio se concluyó que entre los sujetos con OA o AR con ECV o con alto riesgo de ECV, el tratamiento con celecoxib tuvo un riesgo CV similar o menor en comparación con ibuprofeno o naproxeno, e ibuprofeno tuvo un riesgo CV similar a naproxeno.⁹

Durante el tratamiento se produjeron MACE (Eventos Adversos Cardiovasculares Importantes; definidos como eventos de APTC, así como la revascularización coronaria o la hospitalización debido a angina inestable o ataque isquémico transitorio) de forma más frecuente en el grupo con ibuprofeno (3.6%) en comparación al grupo con celecoxib (3.1%) y naproxeno (3.2%). El aumento de riesgo de ibuprofeno en comparación con celecoxib definido como el tiempo hasta la aparición de MACE fue de importancia estadística. Los eventos gastrointestinales de importancia clínica (0.7%, 0.3% y 0.7% para



ibuprofeno, celecoxib y naproxeno respectivamente) y la anemia por deficiencia de hierro de importancia clínica de origen GI (0.7%, 0.3%, y 0.8% para ibuprofeno, celecoxib y naproxeno respectivamente) se produjeron de manera similar en los grupos con ibuprofeno y naproxeno, pero con menor frecuencia en el grupo con celecoxib; los aumentos de riesgo en comparación con celecoxib fueron de importancia estadística. El compuesto de eventos renales de importancia clínica u hospitalización debido a CHF o hipertensión en el grupo con ibuprofeno fue similar al grupo con naproxeno (1.7% frente a 1.5%), sin embargo, fue más frecuente en comparación con el grupo con celecoxib (1.7% frente a 1.1%). El aumento de riesgo estuvo principalmente impulsado por eventos renales adjudicados (0.9% frente a 0.5%).⁹

El subestudio ABPM mostró a los 4 meses que los sujetos tratados con ibuprofeno tuvieron un aumento de 3.7 mm Hg en la PAS ambulatoria de 24 horas mientras que los sujetos tratados con celecoxib tuvieron una disminución de 0.3 mm Hg y los sujetos tratados con naproxeno tuvieron un aumento de 1.6 mm Hg. La diferencia de 3.9 mm Hg entre ibuprofeno y celecoxib fue de importancia estadística y significativa a nivel clínico. Ibuprofeno no fue estadísticamente diferente de naproxeno en cuanto a la magnitud del cambio en la PAS de 24 horas en el Mes 4.⁹

5.2 Propiedades farmacocinéticas

El Ibuprofeno es absorbido desde el tracto gastrointestinal y el pico de las concentraciones plasmáticas ocurre alrededor de 1-2 horas después de la ingesta. El Ibuprofeno se une extensamente a las proteínas plasmáticas y tiene una vida media de alrededor de 2 horas. Es rápidamente excretado en la orina principalmente como metabolito y sus conjugados. Alrededor del 1% es excretado en la orina como Ibuprofeno sin cambios y el 14% como Ibuprofeno conjugado.

5.3 Datos de seguridad preclínica

Los estudios reproductivos realizados en ratas y conejos en dosis un poco menores que la dosis máxima clínica no demostraron pruebas de anomalías de desarrollo. Como no hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas, solamente debe utilizarse este medicamento durante el embarazo si es realmente necesario. Debido al efecto conocido de los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos en el sistema CV fetal (cierre del conducto arterial), se debe evitar el uso durante la última etapa del embarazo. Al igual que con otros medicamentos que se conoce que inhiben la síntesis de la prostaglandina, se observó en ratas un aumento de la incidencia de distocia y parto tardío.

6. PARTICULARIDADES FARMACEUTICAS

6.1 Lista de Excipientes

Lactosa monohidratada, Celulosa microcristalina, Croscarmelosa sódica, Dióxido de silicio coloidal, Estearato de magnesio, Hipromelosa, Propilenglicol, Dióxido de titanio, Cera carnauba c.s.



6.2 Incompatibilidades

Ninguna conocida.

6.3 Período de eficacia

24 meses

6.4 Precauciones especiales de almacenamiento

Almacenar a no más de 30°C

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blíster de PVC / Aluminio impreso en estuche de cartulina impreso

Documento de referencia utilizado para la actualización: CDS Versión 10.0

**Pfizer Chile S.A.
Departamento Médico
Cerro el Plomo 5680, Torre 6, Piso 16, Las Condes, Santiago.
Teléfono: 2-22412035**



7. REFERENCIAS

1. Clinical Overview to support revision to the Ibuprofen Core Data Sheet, (Decreased Fertility) June 2012.
2. Clinical Overview to support revision to the Ibuprofen Core Data Sheet, (Spontaneous Abortion) June 2012.
3. Clinical Overview to support revision to the Ibuprofen Core Data Sheet, (Section 4.8, Undesirable Effects) June 2012.
4. Clinical Overview to support revision to the Ibuprofen Core Data Sheet, Sept 2012.
5. Clinical Overview to support the addition of drug interactions in sections 4.4 and/or 4.5 of the Core Data Sheet and Reference Safety Document, June 2014.
6. Clinical Overview to support the addition of cardiovascular warnings in Section 4.4 of the Core Data Sheets/Pfizer Reference Labels, November 2016.
7. Clinical Overview to support the addition of alcohol use gastrointestinal (GI) risk in section 4.4 of the Core Data Sheets/Pfizer Reference Labels, November 2016.
8. Clinical Overview to support the addition of Oligohydramnios Risk in Pregnancy Section of the Core Data Sheets/Pfizer Reference Labels, November 2016.
9. Clinical Overview to support updates to sections 4.4 and 5.1 of the Core Data Sheet Based on the Precision Study and the ABPM Substudy (A3191172), September 2017.
10. Clinical Overview to support updates to sections 4.4 and 4.8 of the Core Data Sheet, February 2018.