

## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

### MOTRIN® RETARD

Ibuprofeno

Tableta

**800 mg**

Liberación prolongada

#### 1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

MOTRIN® RETARD

#### 2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Ibuprofeno.

#### 3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

---

##### Tableta

Cada tableta contiene:

*Ibuprofeno*

800 mg

Excipiente cbp

1 tableta

---

#### 4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

El ibuprofeno en tabletas de liberación prolongada está indicado para el alivio de los signos y síntomas de la artritis reumatoide (AR) y la osteoartritis (OA).

#### 5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

##### Propiedades Farmacocinéticas

El ibuprofeno se absorbe desde el tracto gastrointestinal y las concentraciones plasmáticas pico se producen de 1 a 2 horas después de ingerirlo. El ibuprofeno se une extensamente a las proteínas plasmáticas y tiene una vida media de alrededor de 2 horas. Es excretado rápidamente en la orina, principalmente como metabolitos y sus conjugados. Cerca del 1% se excreta en la orina como ibuprofeno inalterado y alrededor del 14% como ibuprofeno conjugado.

##### **Metabolismo**

El metabolismo del ibuprofeno es principalmente mediado vía citocromo P450 CYP2C9 en el hígado. A los pacientes, que se conoce o sospecha que son metabolizadores lentos de la CYP2C9 basados en la historia/experiencia previa con otros sustratos CYP2C9, se les debe administrar ibuprofeno con precaución dado que ellos pueden alcanzar niveles plasmáticos anormalmente más altos debido a la depuración metabólica reducida.

##### 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 [PRECISION]*

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, por sus siglas en inglés), fue un compuesto adjudicado de manera independiente de muerte cardiovascular (incluida muerte hemorrágica), infarto de miocardio no mortal o accidente cerebrovascular 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.

Con respecto al criterio primario de valoración cardiovascular (CV) compuesto, el tiempo hasta el primer evento de APTC, celecoxib demostró ser estadísticamente significativo no inferior con respecto a ibuprofeno y al naproxeno, y el ibuprofeno demostró ser estadísticamente significativo no inferior con respecto a naproxeno. La tasa de eventos APTC fue de 2.7% en el grupo de ibuprofeno frente a 2.3% en el grupo de celecoxib y a 2.5% en el grupo de 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, el ibuprofeno tuvo un riesgo CV similar al naproxeno.

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 de ibuprofeno (3.6%) en comparación al grupo de 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 de 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 insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) o hipertensión en el grupo de 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%).

El subestudio ABPM mostró a los 4 meses que los sujetos tratados con ibuprofeno tuvieron un aumento de 3.7 mm Hg en la Presión Arterial Sistólica (PAS) ambulatoria en 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 estadísticamente significativa a nivel clínico. Ibuprofeno no fue estadísticamente diferente a naproxeno en cuanto a la magnitud del cambio en la PAS de 24 horas en el Mes 4.

## 6. CONTRAINDICACIONES

El ibuprofeno está contraindicado en:

- Pacientes con hipersensibilidad demostrada al ibuprofeno o alguno de sus excipientes. Existe la posibilidad de sensibilidad cruzada con el ácido acetilsalicílico y otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). En pacientes con la tríada del ácido acetilsalicílico (asma bronquial, rinitis, intolerancia al ácido acetilsalicílico). Se han reportado reacciones asmáticas y anafilactoides fatales en estos pacientes.
- Tratamiento del dolor perioperatorio en el escenario de cirugía de derivación aorto-coronaria con injerto (CABG, por sus siglas en inglés).
- Pacientes con insuficiencia renal severa.
- Pacientes con insuficiencia hepática severa.
- Pacientes con insuficiencia cardíaca severa.

## 7. PRECAUCIONES GENERALES

Se debe evitar el uso concomitante de ibuprofeno con AINEs sistémicos distintos a la ácido acetilsalicílico, incluidos los inhibidores de la ciclooxigenasa-2 (COX-2). El uso concomitante de un AINE sistémico y otro AINE sistémico puede aumentar la frecuencia de sangrados y úlceras gastrointestinales.

### Efectos Cardiovasculares

Los AINEs pueden causar un mayor riesgo de eventos tromboticos CV graves, infarto al miocardio y accidentes cerebrovasculares, que pueden ser fatales. Este riesgo puede aumentar con la duración del tratamiento. El aumento relativo de este riesgo parece ser similar en aquellos con o sin enfermedad CV conocida o factores de riesgo CV. Sin embargo, los pacientes con una enfermedad CV conocida o con factores de riesgo CV pueden correr un riesgo mayor en términos de incidencia absoluta, debido a su tasa de referencia incrementada. Para minimizar el riesgo potencial de un evento adverso CV grave en los pacientes tratados con ibuprofeno, se debe usar la dosis efectiva más baja durante el menor tiempo posible. Los médicos y los pacientes deben estar alertas del desarrollo de tales eventos, aún en ausencia de síntomas CV previos. Los pacientes deben ser informados sobre los signos y/o síntomas de toxicidad CV grave y las medidas que se deben tomar si estos ocurren.

### Hipertensión

El ibuprofeno, al igual que todos los AINEs, puede predisponer a la aparición de hipertensión de novo o empeorar casos de hipertensión preexistentes, cualquiera de los cuales puede contribuir a una mayor incidencia de eventos CV. Los AINEs, incluyendo el ibuprofeno, deben ser usados con precaución en pacientes hipertensos.

En el subestudio 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 en concentración prescrita (600 a 800 mg tres veces al día) aumentó significativamente la PAS media en 24 horas en comparación con celecoxib, pero no en comparación con naproxeno (ver sección Farmacocinética y farmacodinamia - Propiedades Farmacodinámicas – Estudios Clínicos para subestudio ABPM).

Se debe controlar estrechamente la tensión arterial al inicio del tratamiento con ibuprofeno y a lo largo de éste.

### Retención de Líquidos y Edema

Al igual que con otros fármacos que se sabe que inhiben la síntesis de prostaglandinas, se ha observado retención de líquidos y edema en algunos pacientes que toman AINEs, incluido el ibuprofeno. Por lo tanto, el ibuprofeno se debe usar con precaución en pacientes con función cardíaca comprometida y otras condiciones que predisponen a, o empeoran por la retención de líquidos. Los pacientes con ICC o hipertensión preexistente, deben ser estrechamente monitoreados.

### Efectos Gastrointestinales (GI)

Los AINEs, incluido el ibuprofeno, pueden causar eventos adversos gastrointestinales graves, que incluyen inflamación, sangrado, ulceración y perforación del estómago, intestino delgado e intestino grueso, que pueden ser fatales. Cuando ocurra sangrado o ulceración GI en pacientes que estén recibiendo ibuprofeno, se debe suspender el tratamiento. Los pacientes que tienen un mayor riesgo de desarrollar dichas complicaciones GI con los AINEs, son los de edad avanzada, pacientes con enfermedad CV, pacientes que estén usando concomitantemente corticosteroides, medicamentos antiplaquetarios (como el ácido acetilsalicílico), inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, pacientes que ingieren alcohol o pacientes con antecedentes o enfermedades gastrointestinales activas, tales como ulceración, sangrado GI o condiciones inflamatorias. Por lo tanto, el ibuprofeno se debe usar con precaución en estos pacientes.

### Efectos Hepáticos

Al igual que con otros fármacos AINEs, se pueden presentar elevaciones limítrofes en una o más pruebas hepáticas de laboratorio, hasta en el 15% de los pacientes. Bajo tratamiento continuo, estas anomalías pueden progresar, pueden permanecer esencialmente inalteradas o pueden ser pasajeras. Un paciente con síntomas y/o signos que sugieran una disfunción hepática, o que tenga alguna anomalía en las pruebas de función hepática, debe ser evaluado para buscar evidencias de reacciones hepáticas más graves, mientras esté siendo tratado con ibuprofeno. Con el uso del ibuprofeno, al igual que con el uso de otros fármacos AINEs, se han reportado reacciones hepáticas

graves, incluyendo ictericia y casos fatales de hepatitis. Aunque dichas reacciones se presentan en raras ocasiones, si las pruebas hepáticas anormales persisten o empeoran, si se desarrollan signos clínicos y síntomas compatibles con el desarrollo de enfermedad hepática o si se presentan manifestaciones sistémicas (por ejemplo, eosinofilia, exantema), se deberá discontinuar el tratamiento con ibuprofeno.

### **Efectos Oftalmológicos**

Se ha reportado visión borrosa y/o disminuida, escotoma y/o cambios en la visión del color. Si un paciente desarrolla dichos trastornos mientras esté recibiendo ibuprofeno, se deberá discontinuar el medicamento y el paciente se deberá someter a un examen oftalmológico, incluyendo pruebas de campos de visión central y de visión de color.

### **Reacciones en la Piel**

Raras veces se han reportado reacciones graves en la piel, algunas de ellas fatales, incluyendo pustulosis exantémica aguda generalizada (PEAG), reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS, por sus siglas en inglés), dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y eritema fijo medicamentoso ampolloso generalizado (EFMAG), en asociación con el uso de AINEs, incluyendo al ibuprofeno. Aparentemente, los pacientes tendrían un mayor riesgo de presentar esos eventos al principio del tratamiento, ya que en la mayoría de los casos el inicio de éstos ha ocurrido dentro del primer mes de la terapia. El ibuprofeno se debe discontinuar en cuanto aparezcan ya sea exantema cutáneo, lesiones en las mucosas o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

### **Efectos Renales**

Los AINEs, incluyendo al ibuprofeno, pueden causar en casos raros nefritis intersticial, glomerulitis, necrosis papilar y síndrome nefrótico. Los AINEs inhiben la síntesis de las prostaglandinas renales, las cuales tienen un papel de soporte en el mantenimiento de la perfusión renal, en pacientes cuyo flujo sanguíneo renal o volumen de sangre están disminuidos. En estos pacientes, la administración de un AINE puede precipitar una descompensación renal evidente, que típicamente al discontinuar el tratamiento con el AINE va seguida por recuperación al estado pretratamiento. Los pacientes con el mayor riesgo de tal reacción son aquellos con insuficiencia cardíaca congestiva, cirrosis hepática, síndrome nefrótico y enfermedad renal evidente. Dichos pacientes deben ser monitoreados de cerca mientras estén recibiendo tratamiento con un AINE.

Debido a que el ibuprofeno es eliminado principalmente por los riñones, los pacientes con función renal significativamente deteriorada se deben monitorear de cerca y se debe anticipar una disminución de la dosis para evitar la acumulación del fármaco. Los pacientes en alto riesgo de desarrollar disfunción renal con una terapia crónica con ibuprofeno deben tener un monitoreo periódico de la función renal.

Se han notificado casos de hipocalcemia grave y acidosis tubular renal (ATR) con ibuprofeno, normalmente después de un uso prolongado (ver sección Reacciones secundarias y adversas y sección Manifestaciones y manejo de la sobredosificación o ingesta accidental). La ATR inducida por ibuprofeno se debe considerar en pacientes con hipocalcemia y acidosis metabólica inexplicables.

### **Uso con Anticoagulantes Orales**

El uso concomitante de AINEs, entre ellos el ibuprofeno, con anticoagulantes orales aumenta el riesgo de sangrados GI y distintos a los GI y deberán administrarse con cuidado. Entre los anticoagulantes orales se incluyen anticoagulantes de tipo cumarina/warfarina y nuevos anticoagulantes orales (p.ej., apixabán, dabigatrán, rivaroxabán). Se deberá monitorear la anticoagulación/INR en pacientes que estén tomando anticoagulantes de tipo cumarina/warfarina (Ver Sección Interacciones Medicamentosas y de otro Género).

### **Precauciones generales**

#### **Hipersensibilidad**

Cerca del 10% de los pacientes asmáticos pueden tener asma sensible al ácido acetilsalicílico. El uso de ácido acetilsalicílico en pacientes con asma sensible al ácido acetilsalicílico, ha sido asociado con broncoespasmo severo, el cual puede ser fatal. Como se ha reportado reactividad cruzada, incluyendo broncoespasmo, entre el ácido acetilsalicílico y otros fármacos AINEs en dichos pacientes sensibles al ácido acetilsalicílico, el ibuprofeno no se debe administrar a pacientes con esta forma de sensibilidad al ácido acetilsalicílico (ver sección Contraindicaciones) y se debe usar con precaución en todos los pacientes con asma preexistente.

Pueden ocurrir reacciones anafilactoides aún en pacientes sin exposición previa al ibuprofeno (Ver Sección Contraindicaciones).

El ibuprofeno, al igual que otros agentes antiinflamatorios no esteroideos, puede inhibir la agregación plaquetaria, pero el efecto es cuantitativamente menor y menos duradero que el observado con el ácido acetilsalicílico. Se ha demostrado que el ibuprofeno prolonga el tiempo de sangrado (aunque dentro del rango normal) en sujetos saludables. Como este efecto de sangrado prolongado se puede ver exagerado en pacientes con defectos hemostáticos subyacentes, el ibuprofeno se debe utilizar con precaución en pacientes con defectos de coagulación intrínsecos y en aquellos con terapia anticoagulante.

La actividad antipirética, analgésica y antiinflamatoria del ibuprofeno puede reducir la fiebre, dolor y la inflamación, disminuyendo entonces su utilidad como signos de diagnóstico para la detección de infecciones o complicaciones de posibles condiciones dolorosas no infecciosas, no inflamatorias.

La meningitis aséptica con fiebre y coma se ha observado en raras ocasiones en pacientes en tratamiento con ibuprofeno. Aunque es más probable que ocurra en pacientes con lupus eritematoso sistémico y enfermedades relacionadas con el tejido conectivo, también ha sido reportada en pacientes sin enfermedad crónica subyacente. Si se desarrollan signos o síntomas de meningitis en un paciente que está tomando ibuprofeno, se debe considerar la posibilidad de que esté relacionada con el ibuprofeno.

### **Precauciones en Poblaciones Especiales**

#### **Uso Geriátrico**

La edad avanzada tiene una influencia mínima sobre la farmacocinética del ibuprofeno. Los pacientes de edad avanzada o debilitados toleran menos la ulceración o el sangrado que otros individuos y la mayoría de los reportes espontáneos de eventos gastrointestinales fatales pertenecen a esta población. Antes de iniciar un tratamiento con ibuprofeno se debe tener en cuenta los cambios relacionados con la edad en la fisiología hepática, renal y del sistema nervioso central (SNC), así como las condiciones comórbidas y los medicamentos concomitantes. Son esenciales el monitoreo cuidadoso y la instrucción de los pacientes de edad avanzada.

#### **Uso Pediátrico**

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

### **Efectos en la capacidad para conducir y usar máquinas**

No se ha estudiado el efecto del ibuprofeno en la capacidad para conducir u operar maquinaria.

## **8. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA**

### **Embarazo**

No está recomendada la administración del ibuprofeno durante el embarazo. Los estudios reproductivos realizados en animales no evidenciaron anomalías durante el desarrollo. Sin embargo, los estudios reproductivos en animales no siempre pueden predecir la respuesta en humanos. No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Debido a los efectos conocidos de los fármacos AINEs sobre el sistema CV fetal (cierre del conducto arterioso), se debe evitar su uso durante los últimos meses del embarazo.

La inhibición de la síntesis de prostaglandinas podría afectar de forma adversa el embarazo. Los datos de los estudios epidemiológicos sugieren un mayor riesgo de aborto espontáneo después del uso de los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas en la primera etapa del embarazo. En animales, se ha observado que la administración de los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas resulta en un aumento de la pérdida pre y post implantación.

Si se usan durante el segundo o tercer trimestre del embarazo, los AINEs pueden causar disfunción renal fetal que puede 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 tras su discontinuación. Las mujeres embarazadas tratadas con ibuprofeno deben ser monitoreadas de cerca en cuanto al volumen de líquido amniótico.

### **Trabajo de Parto y Parto**

Al igual que con otros fármacos conocidos como inhibidores de la síntesis de prostaglandinas, en ratas se observó una mayor incidencia de distocia y retraso en el parto. No se recomienda la administración del ibuprofeno durante el trabajo de parto y el parto.

### **Lactancia**

En estudios limitados, empleando un método capaz de detectar 1 µg/mL, no se detectó ibuprofeno en la leche de las madres que estaban amamantando. Sin embargo, debido a la naturaleza limitada de los estudios y a las posibles reacciones adversas de los fármacos inhibidores de las prostaglandinas en los neonatos, no está recomendado el uso de ibuprofeno en madres que estén amamantando.

## **9. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS**

Para las siguientes reacciones adversas, es posible que exista una relación causal con el ibuprofeno:

Infecciones e infestaciones: Cistitis, rinitis.

Trastornos de la sangre y sistema linfático: Agranulocitosis, anemia aplásica, eosinofilia, anemia hemolítica (algunas veces prueba de Coombs positiva), neutropenia, pancitopenia, trombocitopenia con o sin púrpura, inhibición de la agregación plaquetaria.

Trastornos del sistema inmunológico: Reacciones anafilactoides, anafilaxia.

Trastornos del metabolismo y la nutrición: Apetito disminuido, retención de líquidos (generalmente responde de manera inmediata al discontinuar el fármaco), hipocalcemia.

Trastornos psiquiátricos: Confusión, depresión, labilidad emocional, insomnio, nerviosismo.

Trastornos del sistema nervioso: Meningitis aséptica con fiebre y coma, convulsiones, mareo, cefalea, somnolencia.

Trastornos oftálmicos: Ambliopía, visión borrosa y/o disminuida, escotoma y/o cambios en la visión a color, ojos secos.

Trastornos del oído y laberinto: Pérdida de audición, tinnitus.

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

Trastornos vasculares: Hipotensión, hipertensión.

Trastornos respiratorios, torácicos o mediastinales: Broncoespasmo, disnea.

Trastornos gastrointestinales: Calambres o dolor abdominal, malestar abdominal, estreñimiento, diarrea, boca seca, duodenitis, dispepsia, dolor epigástrico, sensación de llenura del tracto gastrointestinal (meteorismo y flatulencia), úlcera gástrica u duodenal con sangrado y/o perforación, gastritis, hemorragia gastrointestinal, úlcera gingival, hematemesis, indigestión, melena, náusea, esofagitis, pancreatitis, inflamación del intestino delgado o grueso, vómito, úlcera del intestino delgado, úlcera del intestino grueso, perforación del intestino delgado, perforación del intestino grueso.

Trastornos hepatobiliares: Insuficiencia hepática, necrosis hepática, hepatitis, síndrome hepatorenal, ictericia.

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo: PEAG, alopecia, DRESS, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, síndrome de Lyell (necrólisis epidérmica tóxica), reacciones de fotosensibilidad, prurito, exantema (incluyendo el tipo maculopapular), síndrome de Stevens-Johnson, urticaria, erupciones vesiculobulosas, EFMAG.

Trastornos renales y urinarios: Insuficiencia renal aguda en pacientes con función renal significativamente deteriorada preexistente, azotemia, glomerulitis, hematuria, poliuria, necrosis papilar renal, necrosis tubular, nefritis tubulointerstitial, síndrome nefrótico, glomerulonefritis de lesiones mínimas, ATR.

Trastornos generales y del sitio de administración: Edema.

Laboratorio: Presión arterial aumentada, disminución de la hemoglobina y hematocrito, depuración de creatinina disminuida, prueba de función hepática anormal, tiempo de sangrado prolongado.

## 10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

*Anticoagulantes:* En varios estudios controlados a corto plazo, no se pudo evidenciar que el ibuprofeno afecte significativamente los tiempos de protrombina o una variedad de otros factores de coagulación, cuando se administra a individuos que reciben anticoagulantes tipo cumarina. Sin embargo, se ha reportado sangrado cuando se ha administrado ibuprofeno a pacientes en tratamiento con anticoagulantes de este tipo. Se deben tomar las precauciones apropiadas, cuando se les administre ibuprofeno a pacientes que reciben anticoagulantes (Ver secciones Precauciones generales y Alteraciones en los resultados de pruebas de laboratorio).

*Antihipertensivos, incluyendo diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II) y betabloqueadores:* Los AINEs pueden disminuir la eficacia de los diuréticos y otros medicamentos antihipertensivos, incluyendo los inhibidores de la ECA, ARA II y betabloqueadores.

En los pacientes con función renal deteriorada (por ej., pacientes deshidratados o de edad avanzada con compromiso de la función renal), la administración conjunta de un inhibidor de la ECA o de un ARA II y/o diuréticos con un inhibidor de la ciclooxigenasa, puede aumentar la insuficiencia de la función renal, incluyendo la posibilidad de insuficiencia renal aguda, que usualmente es reversible. La ocurrencia de estas interacciones debe ser considerada en pacientes que estén tomando ibuprofeno con un inhibidor de la ECA o un ARA II y/o diuréticos.

Por lo tanto, la administración concomitante de estos fármacos se debe hacer con precaución, especialmente en pacientes de edad avanzada. Los pacientes deben estar hidratados adecuadamente y se debe evaluar la necesidad de monitorear la función renal al inicio del tratamiento y después de manera periódica.

*Ácido acetilsalicílico:* No se recomienda el uso crónico concomitante de ibuprofeno y ácido acetilsalicílico. El ibuprofeno interviene con el efecto antiplaquetario del ácido acetilsalicílico en dosis bajas y, por ende, puede interferir con el tratamiento profiláctico del ácido acetilsalicílico en el caso de enfermedades CV.

*Corticosteroides:* Mayor riesgo de ulceración o sangrado gastrointestinal.

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

*Diuréticos:* Estudios clínicos, así como observaciones aleatorias, han demostrado que el ibuprofeno puede disminuir el efecto natriurético de la furosemida, tiazidas u otros diuréticos en algunos pacientes. Esta respuesta ha sido atribuida a la inhibición de la síntesis de las prostaglandinas renales por el ibuprofeno y otros fármacos AINEs. Por lo tanto, cuando se adicione ibuprofeno al tratamiento de un paciente que esté recibiendo furosemida, tiazida u otros diuréticos, o cuando se añada la furosemida, tiazida u otros diuréticos al tratamiento de un paciente que esté tomando ibuprofeno, el paciente debe ser observado de cerca para ver si se obtuvo el efecto deseado (ver sección Precauciones generales – Efectos renales para obtener más información sobre los posibles efectos renales).

*Litio:* El ibuprofeno produjo un aumento clínicamente relevante de los niveles de litio en el plasma y una reducción en la depuración renal de litio, en un estudio de 11 voluntarios sanos. La concentración mínima promedio de litio aumentó en 15% y la depuración renal de litio fue significativamente más baja durante este período de administración concomitante de los fármacos. Este efecto ha sido atribuido a la inhibición de la síntesis de las prostaglandinas renales. Por tanto, cuando el ibuprofeno y el litio se administren conjuntamente, los pacientes deben ser observados cuidadosamente para identificar signos

de toxicidad del litio (Lea las circulares de las preparaciones de litio, antes de usar dicha terapia concurrente).

*Antagonistas H-2:* En estudios con humanos voluntarios, la administración conjunta de cimetidina o ranitidina no tuvo efecto sustancial sobre la concentración sérica de ibuprofeno.

*Metotrexato:* Se recomienda tener precaución cuando se administre concurrentemente el metotrexato con AINEs, incluido el ibuprofeno, debido a que la administración de AINEs puede resultar en el aumento de los niveles plasmáticos de metotrexato, en especial en pacientes que reciben dosis altas de metotrexato.

*Tacrolimus:* Posible aumento del riesgo de nefrotoxicidad cuando se administran conjuntamente AINEs y tacrolimus.

*Voriconazol:* El voriconazol incrementó la  $C_{m\acute{a}x}$  y el área bajo la curva (ABC) de ibuprofeno (dosis única de 400 mg) en 20% y 100% respectivamente. No se han realizado estudios de interacción farmacológica con ibuprofeno de liberación sostenida.

## 11. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO

Una disminución de 1 g o más en la hemoglobina, se observó en aproximadamente el 20% de los pacientes tomando hasta 2.400 mg de ibuprofeno diariamente. Se han observado hallazgos similares con otros fármacos AINEs; se desconoce el mecanismo.

## 12. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE FERTILIDAD

Los estudios de reproducción realizados en ratas y conejos, en dosis algo menores que la dosis máxima utilizada en clínica, no evidenciaron ninguna anomalía del desarrollo. Como no existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas, este fármaco debe ser usado durante el embarazo solo cuando sea claramente necesario. Debido al conocido efecto de los fármacos antiinflamatorios no esteroideos en el sistema cardiovascular fetal (cierre del conducto arterioso), se debe evitar el uso a finales del embarazo. Al igual que con otros fármacos conocidos como inhibidores de la síntesis de las prostaglandinas, en las ratas hubo un aumento en la incidencia de distocia y retraso del parto.

### Fertilidad

Con base en el mecanismo de acción, el uso de AINEs puede retrasar o evitar la ruptura de los folículos ováricos, lo que se ha asociado con infertilidad reversible en algunas mujeres. En mujeres con problemas para concebir o bajo investigación de infertilidad, se debe considerar suspender el uso de AINEs, incluido el ibuprofeno.

## 13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Los efectos indeseables se pueden minimizar usando la dosis mínima efectiva, durante el menor tiempo necesario para controlar los síntomas.

### Osteoartritis

Dosificación sugerida: 800 mg dos veces al día.

### Artritis Reumatoide

Dosificación sugerida: 800 mg con el desayuno y 1600 mg con la cena. El juicio clínico sugiere que el ibuprofeno tabletas de liberación prolongada debiera ser administrado con las comidas.

## 14. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

La toxicidad de la sobredosis con ibuprofeno depende tanto de la cantidad ingerida del fármaco como del tiempo transcurrido desde la ingesta. Como la respuesta de los pacientes puede variar considerablemente, se tiene que evaluar cada caso individualmente. Aunque poco común, en la literatura médica se ha reportado toxicidad grave y muerte por sobredosificación de ibuprofeno. Los síntomas reportados más frecuentemente de la sobredosis de ibuprofeno incluyen dolor abdominal, náuseas, vómito, letargo y somnolencia. Otros síntomas del SNC incluyen dolor de cabeza, tinnitus, depresión del SNC y convulsiones. Rara vez ocurre acidosis metabólica, incluyendo ATR, hipocalcemia

grave, coma, insuficiencia renal aguda y apnea (principalmente en niños muy pequeños). También se han reportado toxicidad CV, incluyendo hipotensión, bradicardia, taquicardia y fibrilación auricular. El tratamiento de la sobredosificación aguda con ibuprofeno es principalmente de soporte y sintomático. No hay antidotos específicos. La emesis y/o el lavado gástrico y/o el carbón activado pueden considerarse dependiendo de la cantidad ingerida y el tiempo transcurrido desde la ingesta. Puede ser necesario el manejo de la hipotensión, la acidosis y el sangrado gastrointestinal. La utilidad de la hemodiálisis es mínima, debido a que solamente se recupera una pequeña fracción de la dosis ingerida.

## 15. PRESENTACIONES

Caja de cartón con 14, 30 o 45 tabletas con 800 mg en envase de burbuja.  
Frasco con 14, 30 o 45 tabletas con 800 mg.

## 16. RECOMENDACIONES SOBRE EL ALMACENAMIENTO

Consérvese a no más de 30°C. Consérvese la caja bien cerrada.

## 17. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Literatura exclusiva para profesionales de la salud.

No se deje al alcance de los niños.

Su venta requiere receta médica.

No se use en el embarazo o lactancia.

No se administre en menores de 12 años.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: [farmacovigilancia@cofepris.gob.mx](mailto:farmacovigilancia@cofepris.gob.mx) y [MEX.AEReporting@pfizer.com](mailto:MEX.AEReporting@pfizer.com) y a la línea Pfizer 800 401 2002

## 18. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

Pfizer, S.A. DE C.V.  
Km. 63 Carretera México-Toluca  
Zona Industrial, C.P. 50140  
Toluca, México, México.

## 19. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

Registro Numero SSA: 390M90 SSA IV

©Marca Registrada

<i>Para control interno de Pfizer</i>	
<b>Elaboró:</b>	Ariadna Herrera
<b>Fecha de elaboración:</b>	08-Ago-2023
<b>PCO que revisó:</b>	Juliana Angulo
<b>Fecha de revisión:</b>	16-Ago-2023
<b>Médico que revisó:</b>	NORMA EDITH TORRES
<b>Fecha de revisión:</b>	14/08/23
<b>Referencia:</b>	CDSv15.0 y 16.0 (26May2023, 13Jun2023)
<b>Motivo y descripción del cambio:</b>	Modificaciones en las secciones: 5. Farmacocinética y Farmacodinamia, 6. Contraindicaciones, 7. Precauciones generales, 9. Reacciones secundarias y adversas, 10. Interacciones medicamentosas y de otro género, 14. Manifestaciones y manejo de la sobredosificación o ingesta accidental, 16. Recomendaciones sobre almacenamiento, 17. Leyendas de protección

## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA

### MOTRIN® RETARD

Ibuprofeno

Tableta

**800 mg**

Liberación prolongada

#### 1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

MOTRIN® RETARD

#### 2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Ibuprofeno.

#### 3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

---

##### Tableta

Cada tableta contiene:

*Ibuprofeno*

*800 mg*

Excipiente cbp

1 tableta

---

#### 4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

El ibuprofeno en tabletas de liberación prolongada está indicado para el alivio de los signos y síntomas de la artritis reumatoide (AR) y la osteoartritis (OA).

#### 5. CONTRAINDICACIONES

El ibuprofeno está contraindicado en:

- Pacientes con hipersensibilidad demostrada al ibuprofeno o alguno de sus excipientes. Existe la posibilidad de sensibilidad cruzada con el ácido acetilsalicílico y otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). En pacientes con la tríada del ácido acetilsalicílico (asma bronquial, rinitis, intolerancia al ácido acetilsalicílico). Se han reportado reacciones asmáticas y anafilactoides fatales en estos pacientes.
- Tratamiento del dolor perioperatorio en el escenario de cirugía de derivación aorto-coronaria con injerto (CABG, por sus siglas en inglés).
- Pacientes con insuficiencia renal severa.
- Pacientes con insuficiencia hepática severa.
- Pacientes con insuficiencia cardíaca severa.

#### 6. PRECAUCIONES GENERALES

Se debe evitar el uso concomitante de ibuprofeno con AINEs sistémicos distintos a la ácido acetilsalicílico, incluidos los inhibidores de la ciclooxigenasa-2 (COX-2). El uso concomitante de un AINE sistémico y otro AINE sistémico puede aumentar la frecuencia de sangrados y úlceras gastrointestinales.

##### Efectos Cardiovasculares

Los AINEs pueden causar un mayor riesgo de eventos tromboticos CV graves, infarto al miocardio y accidentes cerebrovasculares, que pueden ser fatales. Este riesgo puede aumentar con la duración del tratamiento. El aumento relativo de este riesgo parece ser similar en aquellos con o sin enfermedad CV conocida o factores de riesgo CV. Sin embargo, los pacientes con una enfermedad CV conocida o con

factores de riesgo CV pueden correr un riesgo mayor en términos de incidencia absoluta, debido a su tasa de referencia incrementada. Para minimizar el riesgo potencial de un evento adverso CV grave en los pacientes tratados con ibuprofeno, se debe usar la dosis efectiva más baja durante el menor tiempo posible. Los médicos y los pacientes deben estar alertas del desarrollo de tales eventos, aún en ausencia de síntomas CV previos. Los pacientes deben ser informados sobre los signos y/o síntomas de toxicidad CV grave y las medidas que se deben tomar si estos ocurren.

### **Hipertensión**

El ibuprofeno, al igual que todos los AINEs, puede predisponer a la aparición de hipertensión de novo o empeorar casos de hipertensión preexistentes, cualquiera de los cuales puede contribuir a una mayor incidencia de eventos CV. Los AINEs, incluyendo el ibuprofeno, deben ser usados con precaución en pacientes hipertensos.

En el subestudio 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 en concentración prescrita (600 a 800 mg tres veces al día) aumentó significativamente la PAS media en 24 horas en comparación con celecoxib, pero no en comparación con naproxeno (ver sección Farmacocinética y farmacodinamia - Propiedades Farmacodinámicas – Estudios Clínicos para subestudio ABPM).

Se debe controlar estrechamente la tensión arterial al inicio del tratamiento con ibuprofeno y a lo largo de éste.

### **Retención de Líquidos y Edema**

Al igual que con otros fármacos que se sabe que inhiben la síntesis de prostaglandinas, se ha observado retención de líquidos y edema en algunos pacientes que toman AINEs, incluido el ibuprofeno. Por lo tanto, el ibuprofeno se debe usar con precaución en pacientes con función cardíaca comprometida y otras condiciones que predisponen a, o empeoran por la retención de líquidos. Los pacientes con ICC o hipertensión preexistente, deben ser estrechamente monitoreados.

### **Efectos Gastrointestinales (GI)**

Los AINEs, incluido el ibuprofeno, pueden causar eventos adversos gastrointestinales graves, que incluyen inflamación, sangrado, ulceración y perforación del estómago, intestino delgado e intestino grueso, que pueden ser fatales. Cuando ocurra sangrado o ulceración GI en pacientes que estén recibiendo ibuprofeno, se debe suspender el tratamiento. Los pacientes que tienen un mayor riesgo de desarrollar dichas complicaciones GI con los AINEs, son los de edad avanzada, pacientes con enfermedad CV, pacientes que estén usando concomitantemente corticosteroides, medicamentos antiplaquetarios (como el ácido acetilsalicílico), inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, pacientes que ingieren alcohol o pacientes con antecedentes o enfermedades gastrointestinales activas, tales como ulceración, sangrado GI o condiciones inflamatorias. Por lo tanto, el ibuprofeno se debe usar con precaución en estos pacientes.

### **Efectos Hepáticos**

Al igual que con otros fármacos AINEs, se pueden presentar elevaciones limítrofes en una o más pruebas hepáticas de laboratorio, hasta en el 15% de los pacientes. Bajo tratamiento continuo, estas anormalidades pueden progresar, pueden permanecer esencialmente inalteradas o pueden ser pasajeras. Un paciente con síntomas y/o signos que sugieran una disfunción hepática, o que tenga alguna anormalidad en las pruebas de función hepática, debe ser evaluado para buscar evidencias de reacciones hepáticas más graves, mientras esté siendo tratado con ibuprofeno. Con el uso del ibuprofeno, al igual que con el uso de otros fármacos AINEs, se han reportado reacciones hepáticas graves, incluyendo ictericia y casos fatales de hepatitis. Aunque dichas reacciones se presentan en raras ocasiones, si las pruebas hepáticas anormales persisten o empeoran, si se desarrollan signos clínicos y síntomas compatibles con el desarrollo de enfermedad hepática o si se presentan manifestaciones sistémicas (por ejemplo, eosinofilia, exantema), se deberá discontinuar el tratamiento con ibuprofeno.

### **Efectos Oftalmológicos**

Se ha reportado visión borrosa y/o disminuida, escotoma y/o cambios en la visión del color. Si un paciente desarrolla dichos trastornos mientras esté recibiendo ibuprofeno, se deberá discontinuar el medicamento y el paciente se deberá someter a un examen oftalmológico, incluyendo pruebas de campos de visión central y de visión de color.

### **Reacciones en la Piel**

Raras veces se han reportado reacciones graves en la piel, algunas de ellas fatales, incluyendo pustulosis exantémica aguda generalizada (PEAG), reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS, por sus siglas en inglés), dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y eritema fijo medicamentoso ampolloso generalizado (EFMAG), en asociación con el uso de AINEs, incluyendo al ibuprofeno. Aparentemente, los pacientes tendrían un mayor riesgo de presentar esos eventos al principio del tratamiento, ya que en la mayoría de los casos el inicio de éstos ha ocurrido dentro del primer mes de la terapia. El ibuprofeno se debe discontinuar en cuanto aparezcan ya sea exantema cutáneo, lesiones en las mucosas o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

### **Efectos Renales**

Los AINEs, incluyendo al ibuprofeno, pueden causar en casos raros nefritis intersticial, glomerulitis, necrosis papilar y síndrome nefrótico. Los AINEs inhiben la síntesis de las prostaglandinas renales, las cuales tienen un papel de soporte en el mantenimiento de la perfusión renal, en pacientes cuyo flujo sanguíneo renal o volumen de sangre están disminuidos. En estos pacientes, la administración de un AINE puede precipitar una descompensación renal evidente, que típicamente al discontinuar el tratamiento con el AINE va seguida por recuperación al estado pretratamiento. Los pacientes con el mayor riesgo de tal reacción son aquellos con insuficiencia cardíaca congestiva, cirrosis hepática, síndrome nefrótico y enfermedad renal evidente. Dichos pacientes deben ser monitoreados de cerca mientras estén recibiendo tratamiento con un AINE.

Debido a que el ibuprofeno es eliminado principalmente por los riñones, los pacientes con función renal significativamente deteriorada se deben monitorear de cerca y se debe anticipar una disminución de la dosis para evitar la acumulación del fármaco. Los pacientes en alto riesgo de desarrollar disfunción renal con una terapia crónica con ibuprofeno deben tener un monitoreo periódico de la función renal.

Se han notificado casos de hipocalcemia grave y acidosis tubular renal (ATR) con ibuprofeno, normalmente después de un uso prolongado (ver sección Reacciones secundarias y adversas y sección Manifestaciones y manejo de la sobredosificación o ingesta accidental). La ATR inducida por ibuprofeno se debe considerar en pacientes con hipocalcemia y acidosis metabólica inexplicables.

### **Uso con Anticoagulantes Orales**

El uso concomitante de AINEs, entre ellos el ibuprofeno, con anticoagulantes orales aumenta el riesgo de sangrados GI y distintos a los GI y deberán administrarse con cuidado. Entre los anticoagulantes orales se incluyen anticoagulantes de tipo cumarina/warfarina y nuevos anticoagulantes orales (p.ej., apixabán, dabigatrán, rivaroxabán). Se deberá monitorear la anticoagulación/INR en pacientes que estén tomando anticoagulantes de tipo cumarina/warfarina (Ver Sección Interacciones Medicamentosas y de otro Género).

### **Precauciones generales**

#### **Hipersensibilidad**

Cerca del 10% de los pacientes asmáticos pueden tener asma sensible al ácido acetilsalicílico. El uso de ácido acetilsalicílico en pacientes con asma sensible al ácido acetilsalicílico, ha sido asociado con broncoespasmo severo, el cual puede ser fatal. Como se ha reportado reactividad cruzada, incluyendo broncoespasmo, entre el ácido acetilsalicílico y otros fármacos AINEs en dichos pacientes sensibles al ácido acetilsalicílico, el ibuprofeno no se debe administrar a pacientes con esta forma de sensibilidad al ácido acetilsalicílico (ver sección Contraindicaciones) y se debe usar con precaución en todos los pacientes con asma preexistente.

Pueden ocurrir reacciones anafilactoides aún en pacientes sin exposición previa al ibuprofeno (Ver Sección Contraindicaciones).

El ibuprofeno, al igual que otros agentes antiinflamatorios no esteroideos, puede inhibir la agregación plaquetaria, pero el efecto es cuantitativamente menor y menos duradero que el observado con el ácido acetilsalicílico. Se ha demostrado que el ibuprofeno prolonga el tiempo de sangrado (aunque dentro del rango normal) en sujetos saludables. Como este efecto de sangrado prolongado se puede ver exagerado en pacientes con defectos hemostáticos subyacentes, el ibuprofeno se debe utilizar con precaución en pacientes con defectos de coagulación intrínsecos y en aquellos con terapia anticoagulante.

La actividad antipirética, analgésica y antiinflamatoria del ibuprofeno puede reducir la fiebre, dolor y la inflamación, disminuyendo entonces su utilidad como signos de diagnóstico para la detección de infecciones o complicaciones de posibles condiciones dolorosas no infecciosas, no inflamatorias.

La meningitis aséptica con fiebre y coma se ha observado en raras ocasiones en pacientes en tratamiento con ibuprofeno. Aunque es más probable que ocurra en pacientes con lupus eritematoso sistémico y enfermedades relacionadas con el tejido conectivo, también ha sido reportada en pacientes sin enfermedad crónica subyacente. Si se desarrollan signos o síntomas de meningitis en un paciente que está tomando ibuprofeno, se debe considerar la posibilidad de que esté relacionada con el ibuprofeno.

### **Precauciones en Poblaciones Especiales**

#### **Uso Geriátrico**

La edad avanzada tiene una influencia mínima sobre la farmacocinética del ibuprofeno. Los pacientes de edad avanzada o debilitados toleran menos la ulceración o el sangrado que otros individuos y la mayoría de los reportes espontáneos de eventos gastrointestinales fatales pertenecen a esta población. Antes de iniciar un tratamiento con ibuprofeno se debe tener en cuenta los cambios relacionados con la edad en la fisiología hepática, renal y del sistema nervioso central (SNC), así como las condiciones comórbidas y los medicamentos concomitantes. Son esenciales el monitoreo cuidadoso y la instrucción de los pacientes de edad avanzada.

#### **Uso Pediátrico**

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

### **Efectos en la capacidad para conducir y usar máquinas**

No se ha estudiado el efecto del ibuprofeno en la capacidad para conducir u operar maquinaria.

## **7. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA**

### **Embarazo**

No está recomendada la administración del ibuprofeno durante el embarazo. Los estudios reproductivos realizados en animales no evidenciaron anomalías durante el desarrollo. Sin embargo, los estudios reproductivos en animales no siempre pueden predecir la respuesta en humanos. No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Debido a los efectos conocidos de los fármacos AINEs sobre el sistema CV fetal (cierre del conducto arterioso), se debe evitar su uso durante los últimos meses del embarazo.

La inhibición de la síntesis de prostaglandinas podría afectar de forma adversa el embarazo. Los datos de los estudios epidemiológicos sugieren un mayor riesgo de aborto espontáneo después del uso de los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas en la primera etapa del embarazo. En animales, se ha observado que la administración de los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas resulta en un aumento de la pérdida pre y post implantación.

Si se usan durante el segundo o tercer trimestre del embarazo, los AINEs pueden causar disfunción renal fetal que puede 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 tras su discontinuación. Las mujeres embarazadas tratadas con ibuprofeno deben ser monitoreadas de cerca en cuanto al volumen de líquido amniótico.

### **Trabajo de Parto y Parto**

Al igual que con otros fármacos conocidos como inhibidores de la síntesis de prostaglandinas, en ratas se observó una mayor incidencia de distocia y retraso en el parto. No se recomienda la administración del ibuprofeno durante el trabajo de parto y el parto.

### **Lactancia**

En estudios limitados, empleando un método capaz de detectar 1 µg/mL, no se detectó ibuprofeno en la leche de las madres que estaban amamantando. Sin embargo, debido a la naturaleza limitada de los estudios y a las posibles reacciones adversas de los fármacos inhibidores de las prostaglandinas en los neonatos, no está recomendado el uso de ibuprofeno en madres que estén amamantando.

## 8. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Para las siguientes reacciones adversas, es posible que exista una relación causal con el ibuprofeno:

Infecciones e infestaciones: Cistitis, rinitis.

Trastornos de la sangre y sistema linfático: Agranulocitosis, anemia aplásica, eosinofilia, anemia hemolítica (algunas veces prueba de Coombs positiva), neutropenia, pancitopenia, trombocitopenia con o sin púrpura, inhibición de la agregación plaquetaria.

Trastornos del sistema inmunológico: Reacciones anafilactoides, anafilaxia.

Trastornos del metabolismo y la nutrición: Apetito disminuido, retención de líquidos (generalmente responde de manera inmediata al discontinuar el fármaco), hipocalemia.

Trastornos psiquiátricos: Confusión, depresión, labilidad emocional, insomnio, nerviosismo.

Trastornos del sistema nervioso: Meningitis aséptica con fiebre y coma, convulsiones, mareo, cefalea, somnolencia.

Trastornos oftálmicos: Ambliopía, visión borrosa y/o disminuida, escotoma y/o cambios en la visión a color, ojos secos.

Trastornos del oído y laberinto: Pérdida de audición, tinnitus.

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

Trastornos vasculares: Hipotensión, hipertensión.

Trastornos respiratorios, torácicos o mediastinales: Broncoespasmo, disnea.

Trastornos gastrointestinales: Calambres o dolor abdominal, malestar abdominal, estreñimiento, diarrea, boca seca, duodenitis, dispepsia, dolor epigástrico, sensación de llenura del tracto gastrointestinal (meteorismo y flatulencia), úlcera gástrica u duodenal con sangrado y/o perforación, gastritis, hemorragia gastrointestinal, úlcera gingival, hematemesis, indigestión, melena, náusea, esofagitis, pancreatitis, inflamación del intestino delgado o grueso, vómito, úlcera del intestino delgado, úlcera del intestino grueso, perforación del intestino delgado, perforación del intestino grueso.

Trastornos hepatobiliares: Insuficiencia hepática, necrosis hepática, hepatitis, síndrome hepatorenal, ictericia.

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo: PEAG, alopecia, DRESS, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, síndrome de Lyell (necrólisis epidérmica tóxica), reacciones de fotosensibilidad, prurito, exantema (incluyendo el tipo maculopapular), síndrome de Stevens-Johnson, urticaria, erupciones vesiculobulosas, EFMAG.

Trastornos renales y urinarios: Insuficiencia renal aguda en pacientes con función renal significativamente deteriorada preexistente, azotemia, glomerulitis, hematuria, poliuria, necrosis papilar renal, necrosis tubular, nefritis tubulointersticial, síndrome nefrótico, glomerulonefritis de lesiones mínimas, ATR.

Trastornos generales y del sitio de administración: Edema.

Laboratorio: Presión arterial aumentada, disminución de la hemoglobina y hematocrito, depuración de creatinina disminuida, prueba de función hepática anormal, tiempo de sangrado prolongado.

## 9. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

*Anticoagulantes:* En varios estudios controlados a corto plazo, no se pudo evidenciar que el ibuprofeno afecte significativamente los tiempos de protrombina o una variedad de otros factores de coagulación,

cuando se administra a individuos que reciben anticoagulantes tipo cumarina. Sin embargo, se ha reportado sangrado cuando se ha administrado ibuprofeno a pacientes en tratamiento con anticoagulantes de este tipo. Se deben tomar las precauciones apropiadas, cuando se les administre ibuprofeno a pacientes que reciben anticoagulantes (Ver secciones Precauciones generales y Alteraciones en los resultados de pruebas de laboratorio).

*Antihipertensivos, incluyendo diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II) y betabloqueadores:* Los AINEs pueden disminuir la eficacia de los diuréticos y otros medicamentos antihipertensivos, incluyendo los inhibidores de la ECA, ARA II y betabloqueadores.

En los pacientes con función renal deteriorada (por ej., pacientes deshidratados o de edad avanzada con compromiso de la función renal), la administración conjunta de un inhibidor de la ECA o de un ARA II y/o diuréticos con un inhibidor de la ciclooxigenasa, puede aumentar la insuficiencia de la función renal, incluyendo la posibilidad de insuficiencia renal aguda, que usualmente es reversible. La ocurrencia de estas interacciones debe ser considerada en pacientes que estén tomando ibuprofeno con un inhibidor de la ECA o un ARA II y/o diuréticos.

Por lo tanto, la administración concomitante de estos fármacos se debe hacer con precaución, especialmente en pacientes de edad avanzada. Los pacientes deben estar hidratados adecuadamente y se debe evaluar la necesidad de monitorear la función renal al inicio del tratamiento y después de manera periódica.

*Ácido acetilsalicílico:* No se recomienda el uso crónico concomitante de ibuprofeno y ácido acetilsalicílico. El ibuprofeno interviene con el efecto antiplaquetario del ácido acetilsalicílico en dosis bajas y, por ende, puede interferir con el tratamiento profiláctico del ácido acetilsalicílico en el caso de enfermedades CV.

*Corticosteroides:* Mayor riesgo de ulceración o sangrado gastrointestinal.

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

*Diuréticos:* Estudios clínicos, así como observaciones aleatorias, han demostrado que el ibuprofeno puede disminuir el efecto natriurético de la furosemida, tiazidas u otros diuréticos en algunos pacientes. Esta respuesta ha sido atribuida a la inhibición de la síntesis de las prostaglandinas renales por el ibuprofeno y otros fármacos AINEs. Por lo tanto, cuando se adicione ibuprofeno al tratamiento de un paciente que esté recibiendo furosemida, tiazida u otros diuréticos, o cuando se añada la furosemida, tiazida u otros diuréticos al tratamiento de un paciente que esté tomando ibuprofeno, el paciente debe ser observado de cerca para ver si se obtuvo el efecto deseado (ver sección Precauciones generales – Efectos renales para obtener más información sobre los posibles efectos renales).

*Litio:* El ibuprofeno produjo un aumento clínicamente relevante de los niveles de litio en el plasma y una reducción en la depuración renal de litio, en un estudio de 11 voluntarios sanos. La concentración mínima promedio de litio aumentó en 15% y la depuración renal de litio fue significativamente más baja durante este período de administración concomitante de los fármacos. Este efecto ha sido atribuido a la inhibición de la síntesis de las prostaglandinas renales. Por tanto, cuando el ibuprofeno y el litio se administren conjuntamente, los pacientes deben ser observados cuidadosamente para identificar signos de toxicidad del litio (Lea las circulares de las preparaciones de litio, antes de usar dicha terapia concurrente).

*Antagonistas H-2:* En estudios con humanos voluntarios, la administración conjunta de cimetidina o ranitidina no tuvo efecto sustancial sobre la concentración sérica de ibuprofeno.

*Metotrexato:* Se recomienda tener precaución cuando se administre concurrentemente el metotrexato con AINEs, incluido el ibuprofeno, debido a que la administración de AINEs puede resultar en el aumento de los niveles plasmáticos de metotrexato, en especial en pacientes que reciben dosis altas de metotrexato.

*Tacrolimus:* Posible aumento del riesgo de nefrotoxicidad cuando se administran conjuntamente AINEs y tacrolimus.

**Voriconazol:** El voriconazol incrementó la  $C_{\text{máx}}$  y el área bajo la curva (ABC) de ibuprofeno (dosis única de 400 mg) en 20% y 100% respectivamente. No se han realizado estudios de interacción farmacológica con ibuprofeno de liberación sostenida.

## **10. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE FERTILIDAD**

Los estudios de reproducción realizados en ratas y conejos, en dosis algo menores que la dosis máxima utilizada en clínica, no evidenciaron ninguna anomalía del desarrollo. Como no existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas, este fármaco debe ser usado durante el embarazo solo cuando sea claramente necesario. Debido al conocido efecto de los fármacos antiinflamatorios no esteroideos en el sistema cardiovascular fetal (cierre del conducto arterioso), se debe evitar el uso a finales del embarazo. Al igual que con otros fármacos conocidos como inhibidores de la síntesis de las prostaglandinas, en las ratas hubo un aumento en la incidencia de distocia y retraso del parto.

### **Fertilidad**

Con base en el mecanismo de acción, el uso de AINEs puede retrasar o evitar la ruptura de los folículos ováricos, lo que se ha asociado con infertilidad reversible en algunas mujeres. En mujeres con problemas para concebir o bajo investigación de infertilidad, se debe considerar suspender el uso de AINEs, incluido el ibuprofeno.

## **11. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN**

Los efectos indeseables se pueden minimizar usando la dosis mínima efectiva, durante el menor tiempo necesario para controlar los síntomas.

### **Osteoartritis**

Dosificación sugerida: 800 mg dos veces al día.

### **Artritis Reumatoide**

Dosificación sugerida: 800 mg con el desayuno y 1600 mg con la cena. El juicio clínico sugiere que el ibuprofeno tabletas de liberación prolongada debiera ser administrado con las comidas.

## **12. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL**

La toxicidad de la sobredosis con ibuprofeno depende tanto de la cantidad ingerida del fármaco como del tiempo transcurrido desde la ingesta. Como la respuesta de los pacientes puede variar considerablemente, se tiene que evaluar cada caso individualmente. Aunque poco común, en la literatura médica se ha reportado toxicidad grave y muerte por sobredosificación de ibuprofeno. Los síntomas reportados más frecuentemente de la sobredosis de ibuprofeno incluyen dolor abdominal, náuseas, vómito, letargo y somnolencia. Otros síntomas del SNC incluyen dolor de cabeza, tinnitus, depresión del SNC y convulsiones. Rara vez ocurre acidosis metabólica, incluyendo ATR, hipocalemia grave, coma, insuficiencia renal aguda y apnea (principalmente en niños muy pequeños). También se han reportado toxicidad CV, incluyendo hipotensión, bradicardia, taquicardia y fibrilación auricular. El tratamiento de la sobredosificación aguda con ibuprofeno es principalmente de soporte y sintomático. No hay antidotos específicos. La emesis y/o el lavado gástrico y/o el carbón activado pueden considerarse dependiendo de la cantidad ingerida y el tiempo transcurrido desde la ingesta. Puede ser necesario el manejo de la hipotensión, la acidosis y el sangrado gastrointestinal. La utilidad de la hemodiálisis es mínima, debido a que solamente se recupera una pequeña fracción de la dosis ingerida.

## **13. PRESENTACIONES**

Caja de cartón con 14, 30 o 45 tabletas con 800 mg en envase de burbuja.

Frasco con 14, 30 o 45 tabletas con 800 mg.

## **14. LEYENDAS DE PROTECCIÓN**

Literatura exclusiva para profesionales de la salud.

No se deje al alcance de los niños.

Su venta requiere receta médica.

No se use en el embarazo o lactancia.

No se administre en menores de 12 años.

Pfizer México

LLD\_Mex\_CDSv15.0\_26May2023\_16.0\_13Jun2023\_v1

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: [farmacovigilancia@cofepris.gob.mx](mailto:farmacovigilancia@cofepris.gob.mx) y [MEX.AEReporting@pfizer.com](mailto:MEX.AEReporting@pfizer.com) y a la línea Pfizer 800 401 2002

#### 15. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

Pfizer, S.A. DE C.V.  
Km. 63 Carretera México-Toluca  
Zona Industrial, C.P. 50140  
Toluca, México, México.

#### 16. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

Registro Numero SSA: 390M90 SSA IV  
®Marca Registrada

<i>Para control Interno de Pfizer</i>	
<b>Elaboró:</b>	Ariadna Herrera
<b>Fecha de elaboración:</b>	08-Ago-2023
<b>PCO que revisó:</b>	Juliana Angulo
<b>Fecha de revisión:</b>	16-Ago-2023
<b>Médico que revisó:</b>	NORMA EDITH TORRES
<b>Fecha de revisión:</b>	14/08/23
<b>Referencia:</b>	CDSv15.0 y 16.0 (26May2023, 13Jun2023)
<b>Motivo y descripción del cambio:</b>	Modificaciones en las secciones: 5. Farmacocinética y Farmacodinamia, 6. Contraindicaciones, 7. Precauciones generales, 9. Reacciones secundarias y adversas, 10. Interacciones medicamentosas y de otro género, 14. Manifestaciones y manejo de la sobredosificación o ingesta accidental, 16. Recomendaciones sobre almacenamiento, 17. Leyendas de protección