**DOCUMENTO LOCAL DE PRODUCTO**

| | |
|---|---|
| **Título del Documento de Producto:** | Ibuprofeno (Formulaciones Orales) |
| **Fecha de CDS reemplazada:** | 24 de Marzo de 2021 |
| **Fecha efectiva:** | 06 de Julio de 2021 |
| **Versión CDS:** | 13.0 |

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO.

MOTRIN®.

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.

Ingrediente Activo: Ibuprofeno.

El ibuprofeno está disponible como:
Tableta recubierta que contiene 600 mg y 800 mg.
Tableta de Liberación prolongada que contiene 800 mg.

## 3. FORMAS FARMACÉUTICAS.

Tableta recubierta y tableta de liberación prolongada.

## 4. DETALLES CLÍNICOS.

### 4.1 Indicaciones terapéuticas.

Motrin® 600 mg: Analgésico, antiinflamatorio no esteroide.
Motrin® 800 mg: Analgésico, antiinflamatorio no esteroide.
Motrin® 800 retard: Analgésico no esteroide, antiinflamatorio.

- Alivio de los signos y síntomas de la artritis reumatoide (AR), artritis reumatoide juvenil, osteoartritis (OA), artritis psoriásica, espondilitis anquilosante y gota (ataque agudo).
- Alivio de los signos y síntomas de las enfermedades reumáticas no articulares tales como tendinitis, bursitis, dolor lumbar, síndrome de hombro agudo.
- Alivio de los signos y síntomas de las lesiones de tejidos blandos (esguinces y distensiones).
- Alivio del dolor leve a moderado que no sea musculoesquelético.
- Tratamiento de la dismenorrea primaria.

Las tabletas de ibuprofeno de liberación prolongada están indicadas para aliviar los signos y síntomas de la artritis reumatoide y la osteoartritis.

## 4.2 Posología y método de administración.

Vía de administración: oral.

**Ibuprofeno tabletas 600 mg y 800 mg:**

Tomar siempre la dosis menor que sea efectiva. Tomar el medicamento con las comidas o con leche si se notan molestias digestivas. Se puede minimizar la aparición de reacciones adversas si se utilizan las menores dosis eficaces durante el menor tiempo posible para controlar los síntomas.

Adultos:
En adultos y adolescentes de 14 a 18 años tomar una tableta (600 mg u 800 mg) cada 12 horas, dependiendo de la intensidad del cuadro y de la respuesta al tratamiento.
La dosis máxima diaria no debe exceder 3200 mg en adultos. En adolescentes de 12 a 18 años es de 1600 mg.
En caso de dosificación crónica, ésta debe ajustarse a la dosis mínima de mantenimiento que proporcione el control adecuado de los síntomas.
En procesos inflamatorios la dosis diaria recomendada es de 1200 - 1800 mg de ibuprofeno al día, administrados en varias dosis. La dosis de mantenimiento suele ser de 800 - 1200 mg. La dosis máxima diaria no debe exceder de 3200 mg al día.
En procesos dolorosos de intensidad leve a moderada, la dosis diaria recomendada es de 800 - 1600 mg, administrados en una o dos dosis en el día, dependiendo de la intensidad del cuadro y de la respuesta al tratamiento.

Población pediátrica
No se recomienda el uso de este medicamento en niños ni adolescentes menores de 12 años, ya que la dosis de ibuprofeno que contiene no es adecuada para la posología recomendada en estos pacientes.

Pacientes de edad avanzada: se requiere la dosis mínima efectiva y seguimiento, solo se debe aumentar hasta evaluar tolerancia.

Insuficiencia renal: se debe reducir la dosis en insuficiencia renal leve a moderada. Está contraindicado en insuficiencia renal grave.

Insuficiencia hepática: los pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada deben iniciar dosis reducidas y ser vigilados cuidadosamente. Está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Artritis reumatoide, osteoartritis, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, gota aguda:
*Dosificación sugerida*: 400, 600 u 800 mg tres o cuatro veces al día. La dosis de ibuprofeno se debe ajustar a las necesidades de cada paciente y se puede disminuir o aumentar, dependiendo de la severidad de los síntomas, ya sea en la iniciación del tratamiento con el medicamento, cuando el paciente responda o deje de responder. Las exacerbaciones agudas de artritis reumatoide aguda, gota, etc., deben responder mejor con las dosis mayores del rango. La

osteoartritis debería responder con las dosis intermedias del rango terapéutico del ibuprofeno. Se debe emplear la menor dosis de ibuprofeno que proporcione un control aceptable.

Artritis reumatoide juvenil:
*Dosificación sugerida*: 30 a 40 mg/kg/día en dosis divididas.

Estados reumáticos no articulares (tendinitis, bursitis, dolor en la parte baja de la espalda, síndrome de hombro agudo):
*Dosificación sugerida*: 400, 600 u 800 mg tres o cuatro veces al día. En general, los estados agudos tienden a responder más rápidamente que los estados crónicos. La dosis se debe ajustar de acuerdo a la respuesta del paciente.

Daño de tejido blando (esguinces o distensiones):
*Dosificación sugerida*: 400 mg a 600 mg cada 4-6 horas.

Dolor de leve a moderado diferente al musculoesquelético (dolor de cabeza, dolor de dientes, etc.):
*Dosificación sugerida*: 400 mg cada 4 a 6 horas, según sea necesario para aliviar el dolor. En estudios analgésicos controlados, las dosis de ibuprofeno mayores de 400 mg no fueron más efectivas que la dosis de 400 mg.

Dismenorrea:
*Dosificación sugerida*: A partir de los primeros síntomas de dolor, el ibuprofeno debe administrarse en una dosis de 400 mg cada 4 horas hasta que sea necesario.

**Ibuprofeno tabletas de Liberación prolongada (LP).**

Adultos: Dos tabletas de 800 mg, tomados en una sola dosis diaria, o 1 tableta cada 12 horas, preferiblemente por la noche antes de acostarse (1600 mg al día). Las tabletas deben tragarse enteras acompañadas de algún líquido. Dosis máxima de 3200 mg.

Insuficiencia renal: En pacientes con disfunción renal leve o moderada el médico debe monitorizar los niveles plasmáticos del fármaco y puede estar indicado el empleo en otras presentaciones que no sean de liberación prolongada. En pacientes con insuficiencia renal grave está contraindicado.

Osteoartritis.
*Dosificación sugerida*: 800 mg LP dos veces al día.

Artritis Reumatoide.
*Dosificación sugerida*: 800 mg LP con el desayuno y 1600 mg LP con la cena. El juicio clínico sugiere que el ibuprofeno LP debiera ser administrado con las comidas.

**4.3 Contraindicaciones.**

Hipersensibilidad al principio activo, a los salicilatos, a otros antiinflamatorios no esteroides (AINEs) o a sus excipientes. Niños menores de 12 años. Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico. Reacciones alérgicas a ácido acetilsalicílico o AINEs. Existe la posibilidad de sensibilidad cruzada con ácido acetilsalicílico y otros AINEs. En pacientes con la tríada del ácido acetil salicílico (asma bronquial, rinitis, intolerancia al ácido acetil salicílico), se han reportado reacciones asmáticas y anafilactoides fatales. Úlcera péptica o duodenal, sangrado gastrointestinal o cualquier otro sangrado y antecedente de enfermedad ácido péptica. Pacientes

con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30 ml/min). Pacientes con disfunción hepática severa. Pacientes con falla cardíaca severa. Tercer trimestre de embarazo. Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass coronario). Tratamiento del dolor perioperatorio en el escenario de cirugía de injerto/implante para derivación coronaria (CABG).

## 4.4 Advertencias y precauciones especiales en el uso.

Consulte a su médico antes de administrar el medicamento si usted tiene: asma, una enfermedad del corazón, hipertensión, una enfermedad renal, si está tomando otro antiinflamatorio no esteroideo (AINE).

No se debe sobrepasar la dosis máxima de 3200 mg.

No se debe tomar ibuprofeno al mismo tiempo que otros antiinflamatorios, incluyendo inhibidores de la cicloxigenasa-2 (COX-2), si se requiere debe ser bajo estricto control médico.

**Efectos Cardiovasculares (CV).**

Adminístrese con precaución en enfermedad cardiovascular. Los AINEs pueden causar un mayor riesgo de eventos CV trombóticos serios, infarto miocárdico y accidentes cerebrovasculares, que pueden ser fatales. Se recomienda empezar el tratamiento con la dosis efectiva más baja. Al igual que con todos los antiinflamatorios no esteroideos, se debe utilizar la dosis más baja posible durante el menor tiempo posible que permita controlar los síntomas de acuerdo con el objetivo terapéutico establecido. No administrar dosis altas de ibuprofeno o dexibuprofeno a pacientes con patología cardiovascular grave como insuficiencia cardiaca (clasificación II-IV de New York Heart Association-NYHA), cardiopatía isquémica establecida, enfermedad arterial periférica o enfermedad cerebrovascular. Antes de iniciar tratamiento a largo plazo con ibuprofeno o dexibuprofeno, sobre todo si se requieren dosis altas, se deberán evaluar cuidadosamente los factores de riesgo cardiovascular asociados del paciente. La administración continua a largo plazo puede incrementar el riesgo de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares. Este riesgo puede aumentar con la duración del uso. El aumento relativo de este riesgo parece ser similar en aquellos pacientes con o sin enfermedad CV conocida o factores de riesgo CV. Sin embargo, los pacientes con una enfermedad CV ya existente o factores de riesgo CV, podrían correr un riesgo mayor en términos de incidencia absoluta, debido a su mayor tasa en el periodo inicial. Para minimizar el riesgo potencial de un evento adverso CV serio 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 pendientes del desarrollo de tales eventos, aún en ausencia de síntomas CV previos. Los pacientes deben ser informados sobre los signos y/o síntomas de las toxicidades CV serias y los pasos que deben cumplir si ellos ocurren. Los efectos secundarios pueden ser minimizados con el uso de dosis bajas por periodos cortos de tiempo.

Los pacientes con hipertensión no controlada, falla cardiaca congestiva e isquémica, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebrovascular, deberán ser tratados con ibuprofeno luego de una cuidadosa evaluación

Ensayos clínicos y datos epidemiológicos sugieren que el uso de ibuprofeno, particularmente a altas dosis (2400 mg diariamente) y en tratamientos en prolongados lapsos de tiempo, puede estar asociado a un pequeño incremento del riesgo de eventos trombóticos arteriales (por ejemplo, infarto o falla del miocardio). No obstante, estudios epidemiológicos no sugieren que las bajas dosis de ibuprofeno (ejemplo < 1200 mg/día) están asociados con el incremento del riesgo del infarto en el miocardio. Se debe evaluar riesgo beneficio en caso de presentar hipertensión,

insuficiencia cardiaca, enfermedad coronaria, arteriopatía periférica y/o enfermedad cerebrovascular no controladas, así mismo en pacientes con factores de riesgo cardiovascular conocidos.

En pacientes con antecedentes isquémicos que estén en tratamiento antiagregante plaquetario con ácido acetil salicílico de liberación rápida, se debe espaciar la toma de los dos medicamentos, con el fin de evitar la atenuación del efecto antiagregante del ácido acetilsalicílico.

**Hipertensión.**
El ibuprofeno, al igual que todos los AINEs, puede predisponer la aparición de hipertensión de novo o empeorar casos de hipertensión ya existentes, aumentando de esta manera la incidencia de nuevos eventos CV. Los AINEs, incluyendo el ibuprofeno, deben ser usados con precaución en pacientes hipertensos. Los pacientes con hipertensión no controlada deberán ser tratados con ibuprofeno luego de una cuidadosa evaluación.

En el subestudio PRECISION-ABPM (Evaluación Aleatorizada Prospectiva de Seguridad Integrada de Celecoxib frente a Ibuprofeno o Naproxeno – Monitoreo Ambulatorio de la Presión Arterial, por sus siglas en inglés), en el Mes 4 los resultados demostraron que ibuprofeno con concentración prescrita (600 mg a 800 mg TID) aumentó de manera significativa la PAS (presión arterial sistólica) media de 24 horas en comparación a celecoxib, pero no en comparación a naproxeno (Consulte la Sección 5.1, Propiedades farmacodinámicas – Estudios clínicos – para el Subestudio ABPM).

La presión arterial se debe monitorear estrechamente durante el inicio de la terapia con ibuprofeno y durante el transcurso de esta.

**Retención de Líquidos y Edema.**
Como con otros medicamentos que se sabe que inhiben la síntesis de prostaglandinas, se ha observado retención de líquidos y edema en algunos pacientes tomando AINEs, incluido el ibuprofeno. Debido a la retención hidrosalina, el ibuprofeno se debe usar con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca o hipertensión, función cardíaca comprometida y otras condiciones que predisponen a, o empeoran por, la retención de líquidos. Los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) o hipertensión preexistente, deben ser monitoreados de cerca.

**Efectos Gastrointestinales (GIs).**
Inflamación, sangrado, ulceración y perforación del estómago, intestino delgado e intestino grueso que puede ser fatal. Cuando ocurra sangrado o ulceración GI en pacientes que estén recibiendo ibuprofeno, se debe suspender el tratamiento y consultar a su médico. Los pacientes que tienen un mayor riesgo de desarrollar dichas complicaciones GIs con los AINEs son los de edad avanzada, pacientes con enfermedad CV, pacientes que ingieren alcohol o pacientes con antecedentes o enfermedades activas gastrointestinales, tales como ulceración, sangrado GI o condiciones inflamatorias GIs, pacientes que reciben tratamientos concomitantes que podrían elevar el riesgo de úlcera o sangrado gastrointestinal como los anticoagulantes orales del tipo cumarínicos (por ejemplo warfarina), los medicamentos antiagregantes plaquetarios del tipo ácido acetilsalicílico, los corticoides orales y de antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS). Por lo tanto, el ibuprofeno se debe usar con precaución especial en esos pacientes.

Durante el tratamiento con AINEs, se han notificado hemorragias gastrointestinales, úlceras y perforaciones (que pueden ser mortales) en cualquier momento del mismo, con o sin síntomas previos de alerta y con o sin antecedentes de acontecimientos gastrointestinales graves previos.

El riesgo de hemorragia gastrointestinal, úlcera o perforación es mayor cuando se utilizan dosis crecientes de AINEs, en pacientes con antecedentes de úlcera, especialmente si eran úlceras complicadas con hemorragia o perforación y en los pacientes de edad avanzada. Estos pacientes deben comenzar el tratamiento con la menor dosis posible. Se recomienda prescribir a estos pacientes tratamiento concomitante con agentes protectores (p.e. Misoprostol o inhibidores de la bomba de protones); dicho tratamiento combinado también debería considerarse en el caso de pacientes que precisen dosis baja de ácido acetilsalicílico u otros medicamentos que puedan aumentar el riesgo gastrointestinal.

Los AINEs deben administrarse con precaución en pacientes con antecedentes de colitis ulcerosa o de enfermedad de Crohn, pues podrían exacerbar dichas patologías.

Suspenda la administración y consulte a su médico si presenta vómito con sangre, sangre en las heces o melena.

Se debe evitar la administración concomitante de ibuprofeno y otros AINEs, incluyendo los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (COX-2), debido al incremento del riesgo de ulceración y sangrado gastrointestinal.

El uso concomitante con el ácido acetil salicílico (ASA) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones.

**Efectos Hepáticos.**
Adminístrese con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada y cirrosis hepática. Los AINEs pueden producir una elevación de los parámetros de la función hepática. Al igual que con otros medicamentos 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. En terapia crónica se debe monitorizar la función hepática. 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 severas, mientras esté siendo tratado con ibuprofeno. Con el uso del ibuprofeno, al igual que con el de otros AINEs, se han reportado varias reacciones hepáticas severas, incluyendo ictericia y casos letales 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 han observado en raras ocasiones alteraciones oftalmológicas. 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 recomienda discontinuar el medicamento, asistir al médico y el paciente deberá someterse a un examen oftalmológico, incluyendo pruebas de campos de visión central y visión a color.

**Reacciones en la Piel.**
Se han reportado raras veces reacciones cutáneas graves, algunas veces fatales, incluyendo pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG), reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS, por sus siglas en inglés) dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, 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 el inicio de los mismos ha ocurrido en la mayoría de los casos dentro del primer mes de terapia. Suspenda la administración y consulte a su médico si nota una reacción alérgica que incluya: enrojecimiento de la piel, rash o ampollas. El ibuprofeno se debe discontinuar cuando aparezcan lesiones en las mucosas o cualquier otro signo de hipersensibilidad. Si se sospecha de dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica se debe suspender de inmediato y consultar al médico.

**Efectos Renales.**
Adminístrese con precaución a pacientes con falla renal, insuficiencia renal leve o moderada. Los AINEs, incluyendo al ibuprofeno, pueden causar en casos raros nefritis intersticial, glomerulitis, necrosis papilar y síndrome nefrótico. Como con otros AINEs, la administración por largo tiempo de ibuprofeno tiene incidencia en la necrosis renal papilar y otros cambios patológicos renales. Los AINEs inhiben la síntesis de las prostaglandinas renales, que se sabe que tienen un papel de soporte en el mantenimiento de la perfusión renal, en pacientes cuyo flujo sanguíneo renal o volumen de sangre están disminuidos. Se ha observado toxicidad renal en pacientes en los cuales las prostaglandinas renales tienen un papel compensatorio en el mantenimiento de la perfusión renal. Los pacientes con el mayor riesgo de tal reacción, son aquellos con función renal afectada, falla cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, cirrosis hepática, disfunción hepática, síndrome nefrótico, enfermedad renal evidente, aquellos que toman diuréticos e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y ancianos. Dichos pacientes deben ser monitoreados de cerca mientras estén recibiendo tratamiento con un AINE. La suspensión del tratamiento con AINEs usualmente es seguida por la recuperación al estado pretratamiento.

Como el ibuprofeno es eliminado principalmente por los riñones, los pacientes con la función renal significativamente deteriorada deben monitorearse 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.

El ibuprofeno puede actuar como factor desencadenante de una insuficiencia renal. Existe riesgo de insuficiencia renal especialmente en niños mayores de 12 años y adolescentes deshidratados. En caso de deshidratación, debe asegurarse una ingesta suficiente de líquido. Debe tenerse especial precaución en niños mayores de 12 años con una deshidratación grave, por ejemplo, debida a diarrea.

**Uso con Anticoagulantes Orales.**
El ibuprofeno al igual que otros AINEs puede prolongar el tiempo de hemorragia por lo que debe ser utilizado con precaución en pacientes con alteraciones de la coagulación sanguínea. El uso concomitante de AINEs, entre ellos el ibuprofeno, con anticoagulantes orales aumenta el riesgo de sangrados gastrointestinales (GI) y no GI, y deben administrarse con precaución. Entre los anticoagulantes orales se incluyen anticoagulantes orales cumarínicos (p. ej, warfarina) y anticoagulantes orales nuevos (p. ej, apixabán, dabigatrán, rivaroxabán). Se deberá monitorear la anticoagulación/INR en pacientes que estén tomando anticoagulantes de tipo cumarina/warfarina (Ver Sección 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

**<u>Precauciones Generales.</u>**

**Hipersensibilidad.**
El ibuprofeno puede causar reacciones alérgicas en pacientes con alergia al ácido acetilsalicílico y a otros analgésicos o AINEs. Cerca del 10% de los pacientes asmáticos, pueden tener asma

sensible al ácido acetil salicílico. El uso de ácido acetil salicílico en pacientes con asma sensible al ácido acetil salicílico, ha sido asociado con broncoespasmo severo que puede ser fatal. Como se ha reportado reactividad cruzada, incluyendo broncoespasmo, entre el ácido acetil salicílico y otros AINEs en dichos pacientes sensibles al ácido acetil salicílico, el ibuprofeno no se deberá administrar a pacientes con esta forma de sensibilidad al ácido acetil salicílico (Ver la sección 4.3 Contraindicaciones) y se debe usar con precaución cuando se administra a pacientes que padecen o tienen antecedentes de asma, rinitis crónica o enfermedades alérgicas.

Las reacciones anafilactoides pueden ocurrir aún en pacientes que no se hayan expuesto anteriormente al ibuprofeno (Ver la sección 4.3 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 acetil salicílico. Se ha demostrado que el ibuprofeno como con otros AINEs 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.

Los AINEs pueden enmascarar los síntomas de las infecciones. La actividad antipirética, analgésica y antiinflamatoria del ibuprofeno puede reducir la fiebre, el 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. Es más probable que ocurra en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES), enfermedades del tejido conectivo relacionadas, pacientes sin enfermedad crónica subyacente, se debe tener precaución. Si se desarrollan signos o síntomas de meningitis en un paciente tomando ibuprofeno, se debe considerar la posibilidad de que esté relacionada con el ibuprofeno.

A menos que sea prescrito por un profesional del cuidado de la salud, detenga la administración y consulte si el dolor empeora o persiste por más de 10 días, o si la fiebre empeora o persiste por más de 3 días.

En pacientes sometidos a cirugía mayor se requiere estricto control médico.

Durante el tratamiento a largo plazo con dosis elevadas de analgésicos, pueden producirse dolores de cabeza que no deben tratarse con dosis más elevadas del medicamento.

En pacientes con porfiria intermitente aguda debe evaluarse el estricto riesgo beneficio.

Se desconoce el papel del ibuprofeno en el empeoramiento de la varicela por lo que no se recomienda su uso.

Evítese tomar este producto simultáneamente con el consumo excesivo de alcohol (consumo habitual moderado: 3 o más bebidas al día)

Manténgase fuera del alcance de los niños.

En los pacientes sometidos a tratamientos de larga duración con ibuprofeno se deben controlar como medida de precaución la función renal, la función hepática, la función hematológica y los recuentos hemáticos.

**Anormalidad en Prueba de Laboratorio.** Interferencias con pruebas diagnósticas:
-Tiempos de coagulación: hasta 1 día después de suspender el tratamiento.
-Concentración de glucosa en sangre: puede disminuir.
-Aclaramiento de creatinina: puede disminuir.
-Hematocrito o hemoglobina: puede disminuir. Una disminución de 1 g o más en la hemoglobina, se observó en aproximadamente el 20% de los pacientes que toman hasta 2400 mg de ibuprofeno diariamente. Se han observado hallazgos similares con otros AINEs; se desconoce el mecanismo.
-Concentraciones sanguíneas de nitrógeno ureico, creatinina y potasio: pueden aumentar.
-Pruebas de función hepática: incremento de valores de transaminasas.
-Sorbitol: los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento.

**Precauciones en Poblaciones Especiales.**

**Uso Geriátrico.**
Adminístrese con precaución en mayores de 60 años ya que sufren mayor incidencia de reacciones adversas a los AINEs, concretamente hemorragias y perforaciones gastrointestinales, que pueden ser mortales. 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 mayor parte de los reportes espontáneos de eventos gastrointestinales fatales relacionados con la edad, pertenecen a esta población. Los cambios relacionados con la edad en la fisiología hepática, renal y del SNC, así como las condiciones comórbidas y los medicamentos concomitantes, se deben tomar en cuenta antes de iniciar un tratamiento con ibuprofeno. El monitoreo cuidadoso, así como la instrucción de los pacientes mayores, son esenciales.

Las tabletas contienen lactosa, por lo que las personas con raras condiciones hereditarias de intolerancia a la galactosa, déficit de lactasa o mala absorción de glucosa-galactosa no deben utilizar este medicamento.

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

En general, los AINEs deben emplearse con precaución cuando se utilizan con otros fármacos que pueden aumentar el riesgo de ulceración gastrointestinal, hemorragia gastrointestinal o disfunción renal.

Se han notificado interacciones con los siguientes medicamentos:

*Anticoagulantes:* Los AINEs pueden aumentar los efectos de los anticoagulantes tipo dicumarínico. En varios estudios controlados a corto plazo, no se pudo evidenciar que el ibuprofeno afecte significativamente el tiempo de protrombina o una variedad de otros factores de coagulación, cuando se administra a individuos recibiendo anticoagulantes cumarínicos. Sin embargo, se ha reportado sangrado cuando se ha administrado ibuprofeno a pacientes con anticoagulantes de este tipo. Se deben tomar las precauciones apropiadas, cuando se les administre ibuprofeno a pacientes que reciben anticoagulantes (Ver la sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales en el uso, Anormalidad en Prueba de Laboratorio). Efecto potenciado de los anticoagulantes orales, debe controlarse el tiempo de protrombina durante la primera semana,

así como prever un posible ajuste de dosis del anticoagulante en caso de tratamiento concomitante prolongado.

*Antihipertensivos, incluyendo diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) y antagonistas de la angiotensina II (AAII*) y betabloqueadores: Los fármacos antiinflamatorios del tipo AINEs pueden disminuir la eficacia de los antihipertensivos, como los inhibidores de la ECA, AAII, betabloqueadores y diuréticos.

El tratamiento simultáneo con AINEs e inhibidores de la ECA puede asociarse al riesgo de insuficiencia renal aguda. 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 AAII 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 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 AAII y/o diuréticos.
Por lo tanto, la administración concomitante de esos medicamentos se debe hacer con precaución, especialmente en pacientes de edad avanzada. Los pacientes deben estar hidratados adecuadamente y debe evaluarse la necesidad de controlar la función renal al comienzo del tratamiento concomitante y periódicamente a partir de entonces.

*Aspirina:* No se recomienda el uso concomitante de ibuprofeno y aspirina. Los datos experimentales sugieren que el ibuprofeno interfiere con el efecto antiplaquetario de la aspirina en dosis bajas y, por ende, puede interferir con el tratamiento profiláctico de la aspirina en enfermedades CV.

*Corticosteroides*: Se puede potenciar el efecto ulcerogénico tras la administración con corticoides. Puede aumentar el riesgo de ulceración o sangrado gastrointestinal.

*Ciclosporina*: Debido a su efecto sobre las prostaglandinas renales (reducción de la síntesis renal de prostaglandinas), AINEs tales como el ibuprofeno pueden aumentar el riesgo de nefrotoxicidad con ciclosporina. En caso de administrarse concomitantemente, deberá vigilarse estrechamente la función renal.

*Diuréticos*: Estudios clínicos, así como observaciones al azar, han demostrado que el ibuprofeno puede reducir la eficacia y 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 AINEs. Por lo tanto, cuando se añada el ibuprofeno al tratamiento de un paciente que esté recibiendo furosemida, tiazida u otro diurético, o cuando se añada la furosemida, tiazida u otro diurético 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 la sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales en el uso, Efectos Renales, para mayor información sobre los posibles efectos renales). Los diuréticos también pueden incrementar el riesgo de nefrotoxicidad de los AINEs, como consecuencia de una reducción del flujo sanguíneo renal. Como ocurre con otros AINEs, el tratamiento concomitante con diuréticos ahorradores de potasio podría ir asociado a un aumento de los niveles de potasio, por lo que es necesario vigilar los niveles plasmáticos de este ion.

*Litio:* El ibuprofeno produjo un aumento relevante de los niveles de litio en plasma y una reducción en la depuración renal de litio, en un estudio de 11 voluntarios saludables. La concentración mínima promedio de litio aumentó en 15% y la depuración renal de litio fue significativamente más baja durante este periodo de administración concomitante de los medicamentos. 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. Deberá evitarse su administración conjunta, a menos que se monitoricen los niveles de litio. Debe considerarse la posibilidad de reducir la dosis de litio (Lea las circulares de las preparaciones de litio, antes de usar dicha terapia concurrente).

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

*Metotrexato:* Se recomienda tener precaución cuando el metotrexato se administre simultáneamente con AINEs, incluyendo el ibuprofeno. Debe evitarse el uso de ibuprofeno con el uso de metotrexato en dosis elevadas. Puede producirse aumento en la toxicidad del metotrexato y puede resultar en niveles plasmáticos de metotrexato aumentados, especialmente en pacientes que reciben dosis altas de metotrexato. En dosis bajas debe ser estrechamente vigilados los valores hemáticos y se debe evaluar frecuentemente la función renal en vigilancia del deterioro, de predominio en adulto mayor.

*Tacrolimus*: Posible aumento del riesgo de nefrotoxicidad cuando se administran conjuntamente AINEs y tacrolimus debido a la reducción de la síntesis renal de prostaglandinas. En caso de administrarse concomitantemente, deberá vigilarse estrechamente la función renal.

*Otros AINEs:* Debe evitarse el uso simultáneo con otros AINEs, pues la administración de diferentes AINEs puede aumentar el riesgo de úlcera gastrointestinal y hemorragias.
El ibuprofeno no se debe utilizar en asociación con otro antiinflamatorio, tanto esteroideo como no esteroideo, ya que puede aumentar el riesgo de reacciones adversas.

*Antiagregantes plaquetarios:* Aumentan el riesgo de hemorragia gastrointestinal. Los AINEs no deben combinarse con ticlopidina debido al riesgo de un efecto aditivo en la inhibición de la función plaquetaria**.**

*Baclofeno:* El uso concomitante con baclofeno puede potenciar la toxicidad del baclofeno.

*Digoxina:* los AINEs pueden elevar los niveles plasmáticos de digoxina, aumentando así el riesgo de toxicidad por digoxina.

*Fenitoína:* Se ha encontrado en algunos casos un incremento de los niveles plasmáticos de fenitoína con la administración conjunta.

*Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS):* Pueden aumentar el riesgo de sangrado gastrointestinal.

*Colestiramina:* La administración de ibuprofeno con resinas de intercambio iónico (colestiramina) puede reducir la absorción de ibuprofeno en el tracto gastrointestinal con posible disminución de su efecto. Aunque la relevancia clínica es desconocida.

*Mifepristona:* La administración conjunta ibuprofeno y mefepristona puede producir teóricamente una disminución de la eficacia de este medicamento debido a las propiedades antiprostaglandínicas de los AINEs. Las evidencias limitadas sugieren que la coadministración de un AINE el mismo día de la administración de la prostaglandina no tiene influencia negativa sobre los efectos de la mifepristona o la prostaglandina en la maduración cervical o la contractilidad uterina y no reduce la eficacia clínica en la interrupción del embarazo.

*Pentoxifilina:* En pacientes que reciben tratamiento con ibuprofeno en combinación con pentoxifilina puede aumentar el riesgo de hemorragia, por lo que se recomienda monitorizar el tiempo de sangrado.

*Probenecid y sulfinpirazona:* Podrían provocar un aumento de las concentraciones plasmáticas de ibuprofeno; podría exigir ajustar la dosis de ibuprofeno.

*Antibióticos quinolonas:* El uso concomitante con quinolonas en animales se ha evidenciado que puede aumentar el riesgo de convulsiones. Los pacientes que toman AINEs y quinolonas pueden tener un mayor riesgo de desarrollar convulsiones.

*Tacrina:* El uso conjunto con tacrina puede potenciar la toxicidad de la tacrina, con episodios de delirio.

*Trombolíticos:* La administración de ibuprofeno y trombolíticos podría aumentar el riesgo de hemorragia.

*Zidovudina:* puede aumentar el riesgo de toxicidad hematológica cuando los aines se administran con zidovudina. Existe un mayor riesgo de hemartrosis y hematomas en hemofílicos VIH (+) que reciben tratamiento concomitante con zidovudina e ibuprofeno. Se requiere la vigilancia de valores hemáticos.

*Hidantoínas y sulfamidas:* Los efectos tóxicos de estas sustancias podrían verse aumentados.

*Glucósidos cardíacos:* Los AINEs pueden exacerbar la insuficiencia cardíaca, reducir la tasa de filtración glomerular y aumentar los niveles de los glucósidos cardíacos.

*Alcohol:* El consumo habitual de alcohol representa un riesgo aumentado de hemorragia gástrica, se debe evitar el uso con estos consumos.

*Sulfonilureas:* Los AINEs podrían potenciar el efecto de las sulfonilureas. Se han notificado casos raros de hipoglucemia en pacientes tratados con sulfonilureas que recibían ibuprofeno.

*Aminoglucósidos:* Los AINEs pueden disminuir la excreción de los aminoglucósidos.

*Inhibidores del CYP2C9:* La administración de ibuprofeno con inhibidores del CYP2C9 puede incrementar la exposición a ibuprofeno (sustrato del CYP2C9). Se debe considerar una reducción de la dosis de ibuprofeno cuando se administre un potente inhibidor del CYP2C9 de forma concomitante, especialmente cuando se administren dosis altas de ibuprofeno tanto con voriconazol como con fluconazol.

*Alimentos:* La administración de ibuprofeno junto con alimentos retrasa la velocidad de absorción.

*Extractos de hierbas:* Ginkgo biloba puede potenciar el riesgo de hemorragia con los AINEs.

*Interacciones con pruebas de diagnóstico:*
-Tiempo de hemorragia (puede prolongarse durante 1 día después de suspender el tratamiento).
-Concentración de glucosa en sangre (puede disminuir).
-Aclaramiento de creatinina (puede disminuir).
-Hematocrito o hemoglobina (puede disminuir).

-Concentraciones sanguíneas de nitrógeno ureico y concentraciones séricas de creatinina y potasio (puede aumentar).
-Con pruebas de función hepática: incremento de valores de transaminasas.

## 4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia.

**Fertilidad.**
Con base en el mecanismo de acción, el uso de AINEs puede demorar o evitar la ruptura de los folículos ováricos, lo que se ha asociado con infertilidad reversible en algunas mujeres. En mujeres que tienen dificultades para concebir, o que están sometidas a investigación de infertilidad, debe considerarse suspender los AINEs, incluido el ibuprofeno.

Ibuprofeno puede disminuir la fertilidad por efecto de la inhibición de la ciclooxigenasa y alteraciones en la ovulación. El efecto es reversible con la suspensión del tratamiento.

**Embarazo.**
No está recomendada la administración del ibuprofeno durante el embarazo. La inhibición de la síntesis de las prostaglandinas puede afectar adversamente al embarazo. Datos de estudios epidemiológicos sugieren un aumento en el riesgo de aborto espontáneo después del uso de inhibidores de la síntesis de las prostaglandinas al comienzo del embarazo. No se deberá administrar ibuprofeno durante el primer y segundo trimestre del embarazo a menos que sea estrictamente necesario. En el primer y segundo trimestre de la gestación existe riesgo aumentado de aborto y malformaciones cardíacas, gastrosquisis, riesgo que aumenta con la dosis y duración del tratamiento. Se debe evaluar estricto riesgo beneficio, y la dosis debe reducirse lo máximo posible. En animales, la administración de inhibidores de la síntesis de las prostaglandinas ha demostrado dar como resultado un aumento en la pérdida previa y posterior a la implantación. Los estudios reproductivos realizados en animales no evidenciaron anormalidades durante el desarrollo. Sin embargo, los estudios reproductivos en animales no siempre pueden predecir la respuesta en humanos. No existen estudios adecuados o bien controlados en mujeres embarazadas.

El ibuprofeno está contraindicado en el tercer trimestre de embarazo. Si se usan durante el tercer trimestre del embarazo todos los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas pueden exponer al feto a toxicidad cardiopulmonar (con cierre prematuro del ductus arterioso persistente e hipertensión pulmonar), disfunción renal, que puede progresar a fallo renal con oligohidramnios o reducción del volumen de líquido amniótico. Al final del embarazo la madre puede tener posible prolongación del tiempo de hemorragia y efecto antiagregante, incluso a dosis muy bajas e inhibición de las contracciones uterinas que puede producir retraso o prolongación del parto. Las mujeres embarazadas tratadas con ibuprofeno deben ser monitoreadas de cerca en cuanto al volumen del líquido amniótico.

Si se usan durante el segundo o tercer trimestre del embarazo, los AINEs pueden causar disfunción renal fetal que puede resultar en una reducción del volumen de líquido amniótico u oligohidramnios en casos severos. Estos efectos pueden ocurrir poco después del inicio del tratamiento y generalmente son reversibles al suspender el tratamiento. Las mujeres embarazadas que toman ibuprofeno deben ser monitoreadas de cerca por el volumen de líquido amniótico.

**Lactancia.**
El ibuprofeno aparece en muy pequeña concentración en leche materna. No se recomienda el uso de ibuprofeno durante la lactancia debido al riesgo potencial de inhibir la síntesis de prostaglandinas en el neonato. Se debe evaluar riesgo beneficio.

### 4.7 Efectos sobre la capacidad para manejar y usar máquinas.

Los pacientes que experimenten mareo, vértigo, alteraciones visuales u otros trastornos del sistema nervioso central mientras estén tomando ibuprofeno, deberán abstenerse de conducir o manejar maquinaria.

### 4.8 Efectos Indeseables.

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:**

Puede prolongarse el tiempo de sangrado. Los raros casos observados de trastornos hematológicos corresponden a trombocitopenia, leucopenia, granulocitopenia, pancitopenia, agranulocitosis, anemia aplásica y anemia hemolítica (algunas veces positiva para prueba de Coombs). Eosinofilia, neutropenia, trombocitopenia con o sin púrpura, inhibición de la agregación plaquetaria.

**Trastornos del sistema inmunológico:**
Poco frecuentes: angioedema, rinitis, broncoespasmo, asma, taquicardia, hipotensión y shock.
Muy raros: lupus eritematoso sistémico.

Anafilaxis, reacciones anafilactoides

**Trastornos del metabolismo y la nutrición:**
Apetito disminuido, retención de líquidos (generalmente de remisión inmediata al discontinuar el medicamento).

**Trastornos psiquiátricos:**
Poco frecuentes: insomnio, ansiedad, intranquilidad.
Raras: reacción psicótica, nerviosismo, irritabilidad, depresión, confusión o desorientación.

Fragilidad emocional, ligera inquietud.

**Trastornos del sistema nervioso:**
Frecuentes: cefalea, fatiga somnolencia, mareo.
Raras: parestesia.
Muy raras: meningitis aséptica. En la mayor parte de los casos en los que se ha comunicado meningitis aséptica con ibuprofeno, el paciente sufría alguna forma de enfermedad autoinmune (como lupus eritematoso sistémico u otras enfermedades del colágeno) lo que suponía un factor

de riesgo. Los síntomas de meningitis aséptica observados fueron rigidez en cuello, dolor de cabeza, náuseas, vómitos, fiebre o desorientación. Convulsiones.

**Trastornos oftálmicos:**
Poco frecuentes: alteraciones visuales
Raros: ambliopía tóxica reversible.

Visión borrosa y/o disminuida espontáneamente, disminución de la agudeza visual, escotoma y/o cambios en la visión a color que remiten de forma espontánea, xeroftalmia.

**Trastornos del oído y laberinto:**
Frecuente: vértigo.
Poco frecuente: tinnitus.
Raros: trastornos auditivos.

**Trastornos cardíacos:**

Insuficiencia cardíaca congestiva en pacientes con función cardíaca marginal, palpitaciones.

**Trastornos vasculares:**
Predisposición de pacientes con hipertensión o trastornos renales a sufrir retención hídrica. Se ha notificado edema, hipertensión arterial e insuficiencia cardiaca en asociación con AINE. Estudios sugieren que el uso de ibuprofeno, especialmente en dosis altas (2400 mg/día) se puede asociar con un pequeño aumento del riesgo de acontecimientos trombóticos arteriales (infarto, o ictus).

Podría aparecer hipertensión o insuficiencia cardiaca (especialmente en ancianos).
Hipotensión.

**Trastornos respiratorios, torácicos o mediastinales:**
Broncoespasmo, disnea.

**Trastornos gastrointestinales:**
Poco frecuentes: estomatitis ulcerosa
Raros: estenosis esofágica, exacerbación de enfermedad diverticular, colitis hemorrágica inespecífica, perforaciones gastrointestinales.
Muy raro: pancreatitis.

Calambres o dolor abdominal, diarrea, dispepsia, distensión abdominal, dolor epigástrico, duodenitis, esofagitis, estreñimiento, gastritis, hematemesis, hemorragia gastrointestinal, indigestión, inflamación del intestino delgado o grueso, sensación de llenura del tracto GI (abultamiento y flatulencia), melena, vómito con sangre, naúseas, resequedad de la boca, úlcera gástrica o duodenal con sangrado y/o perforación, úlcera gingival, vómito, úlcera del intestino delgado, úlcera del intestino grueso, perforación del intestino delgado, perforación del intestino grueso.

**Trastornos hepatobiliares:**

En raros casos se ha observado lesión hepática, anomalías de la función hepática, hepatitis e ictericia con ibuprofeno racémico.

Insuficiencia hepática, necrosis hepática, síndrome hepatorrenal.

**Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo:**
Frecuentes: erupción cutánea
Poco frecuentes: urticaria, prurito, purpura (incluida la purpura alérgica)
Muy raros: reacciones ampollosas incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica (Síndrome de Lyell), eritema multiforme, alopecia, reacciones de fotosensibilidad y vasculitis alérgica. Excepcionalmente, pueden tener lugar infecciones cutáneas graves y complicación en tejido blando durante la varicela.

Se puede presentar DRESS, dermatitis exfoliativa, erupciones vesículo-bulosas, pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG).

**Trastornos renales y urinarios:**

Se han reportado casos de nefritis intersticial, síndrome nefrótico e insuficiencia renal.
Azotemia, glomerulitis, hematuria, proteinuria, insuficiencia renal aguda en pacientes con función renal significativamente deteriorada preexistente, necrosis papilar renal, necrosis tubular, poliuria, lesión de glomerulonefritis mínima.

**Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:**
Raro: rigidez de cuello.

**Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:**
Frecuentes: cansancio.

En muy raros casos podría verse agravadas las inflamaciones asociadas a infecciones
Edema.

**Investigaciones:**
Depuración de creatinina disminuida, disminución de la hemoglobina y hematocrito, presión arterial aumentada, prueba de función hepática anormal, tiempo de sangrado prolongado.

## 4.9 Sobredosis.

La toxicidad de la sobredosis del ibuprofeno depende tanto de la cantidad de fármaco ingerido, 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 seria 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 sistema nervioso central incluyen dolor de cabeza, tinnitus, depresión del SNC y convulsiones. Rara vez ocurren acidosis metabólica, coma, insuficiencia renal aguda y apnea (principalmente en niños muy pequeños). También se ha reportado toxicidad CV, incluyendo hipotensión, bradicardia, taquicardia y fibrilación auricular. El tratamiento de la sobredosificación aguda del ibuprofeno es principalmente de soporte. El contenido gástrico se debe evacuar por medios adecuados. 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.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS.

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas.

El ibuprofeno tiene la acción farmacológica de un compuesto analgésico, antinflamatorio no esteroideo.

**Estudios Clínicos.**

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

PRECISION fue un estudio doble ciego de seguridad cardiovascular realizado en 24.081 pacientes con OA o AR con enfermedad cardiovascular (CVD por sus siglas en inglés) o con alto riesgo de CVD que comparó a celecoxib (200 mg a 400 mg al día) con naproxeno (750 mg a 1000 mg al día) e ibuprofeno (1800 mg a 2400 mg al día) durante un período de tratamiento de 42 meses junto con 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 evento cerebrovascular no mortal. Además, se realizó un subestudio de 4 meses en 444 pacientes enfocado en los efectos de los tres medicamentos sobre la presión arterial medidos a través de monitoreo ambulatorio.

Con respecto al criterio primario de valoración CV compuesto, el tiempo hasta el primer evento de APTC, celecoxib demostró ser significativa y estadísticamente no inferior a ibuprofeno y no inferior a naproxeno e ibuprofeno demostró ser significativa y estadísticamente no inferior a naproxeno. La tasa de eventos de APTC fue de 2,7% en el grupo con ibuprofeno, frente a un 2,3% en el grupo con celecoxib y 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. Se concluyó a partir del estudio que entre los sujetos con OA o AR con CVD o con alto riesgo de CVD, el tratamiento con celecoxib tuvo un riesgo CV similar o menor al compararlo con ibuprofeno o naproxeno, e ibuprofeno tuvo un riesgo CV similar a naproxeno.

Durante el tratamiento, ocurrieron EACI (Eventos Adversos Cardiovasculares Importantes; definidos como eventos de APTC, así como revascularización coronaria u hospitalización debido a angina inestable o ataque isquémico transitorio) con mayor frecuencia 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 a celecoxib definido como el tiempo hasta que se produzca un EACI fue estadísticamente importante. Los eventos gastrointestinales clínicamente significativos (0,7%, 0,3% y 0,7% para ibuprofeno, celecoxib y naproxeno, respectivamente) y la anemia por deficiencia de hierro clínicamente significativa de origen GI (0,7%, 0,3% y 0,8% para ibuprofeno, celecoxib y naproxeno, respectivamente) se produjeron de forma similar en los grupos con ibuprofeno y naproxeno, pero con menor frecuencia en el grupo con celecoxib; los aumentos de riesgo comparados con celecoxib fueron estadísticamente significativos. El compuesto de eventos renales clínicamente significativos u hospitalización por ICC 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 al grupo con celecoxib (1,7% frente a 1,1%). El aumento de riesgo estuvo impulsado principalmente 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 mmHg en la PAS ambulatoria de 24 horas mientras que los sujetos tratados con celecoxib tuvieron una disminución de 0,3 mmHg y los sujetos tratados con naproxeno tuvieron un

aumento de 1,6 mmHg. La diferencia de 3,9 mmHg entre ibuprofeno y celecoxib fue estadística y clínicamente significativa. El ibuprofeno no tuvo diferencia estadística con respecto a naproxeno en la magnitud de cambio en la PAS de 24 horas en el Mes 4.

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas.

El ibuprofeno se absorbe desde el tracto gastrointestinal y las concentraciones plasmáticas pico se producen 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.

## 5.3 Información de seguridad preclínica.

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

**Condición de venta:**
-Ibuprofeno 600 mg, 800 mg: Con fórmula facultativa