

Uso en pacientes pediátricos

No se ha establecido la seguridad y eficacia de ibuprofen en pacientes pediátricos. Estudios pediátricos no han sido completados.

Uso en pacientes de edad avanzada

De los 1124 pacientes en estudios clínicos de ibuprofen, el 64% tenía ≥ 65 años de edad, mientras que el 23% tenía ≥ 75 años de edad. No se observaron diferencias generales en la eficacia entre pacientes más jóvenes y de edad avanzada. Los casos de Anemia (todos los grados), de neumonía (Grado 3 o superior), trombocitopenia, hipertensión y fibrilación auricular ocurrieron con mayor frecuencia entre los pacientes de edad avanzada tratados con ibuprofen.

Insuficiencia hepática

Evitar el uso de IBUPROFEN 140 mg Varfarina en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C). La seguridad de ibuprofen no ha sido evaluada en pacientes con insuficiencia hepática de leve a grave según los criterios de Child-Pugh. Se recomienda reducir la dosis de IBUPROFEN 140 mg Varfarina en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (Child-Pugh clase A y clase B). Monitorear de cerca a los pacientes por reacciones adversas de IBUPROFEN 140 mg Varfarina (ver "Farmacología y modo de administración" y "Propiedades farmacológicas").

Plasmaféresis

El abordaje de la hiperviscosidad en pacientes con MW puede incluir plasmaféresis antes y durante el tratamiento con IBUPROFEN 140 mg Varfarina. No se requieren modificaciones de la dosis de IBUPROFEN 140 mg Varfarina.

REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas se describen más detalladamente en otras secciones del prospecto:

- Hemorragias [ver Advertencias y precauciones].
- Infecciones [ver Advertencias y precauciones].
- Cistopenias [ver Advertencias y precauciones].
- Arritmias cardíacas [ver Advertencias y precauciones].
- Hipertensión [ver Advertencias y precauciones].
- Segundas neoplasias malignas primarias [ver Advertencias y precauciones].
- Síndrome de lisis tumoral [ver Advertencias y precauciones].

Experiencia de estudios clínicos

Dado que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de eventos adversos observados en los estudios clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente con las tasas de los estudios clínicos de otro medicamento y no reflejan los índices observados en la práctica. Los datos en las ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES reflejan la exposición a ibuprofen en 6 ensayos como monoterapia de 420 mg por vía oral una vez al día en 475 pacientes y a 560 mg por vía oral una vez al día en 174 pacientes y en 4 ensayos administrados en combinación con otros fármacos a 420 mg por vía oral una vez al día en 827 pacientes. Entre estos 1.476 pacientes con neoplasias de células B que recibieron ibuprofen, el 87% estuvo expuesto durante 6 meses o más y el 68% estuvo expuesto por más de un año. En el grupo de población de 1.476 pacientes con neoplasias malignas de células B, las reacciones adversas más comunes (≥ 30%) fueron trombocitopenia, diarrea, fatiga, dolor musculoesquelético, neutropenia, erupción cutánea, anemia y hematomas.

Linfoma de células del manto

Los datos descriptos a continuación reflejan la exposición a ibuprofen en el estudio clínico 1 que incluyó 111 pacientes con LCM tratados previamente con 560 mg al día, con una mediana de duración del tratamiento de 8,3 meses. Las reacciones adversas que se produjeron con más frecuencia (≥ 20%) fueron trombocitopenia, diarrea, neutropenia, anemia, fatiga, dolor musculoesquelético, edema periférico, infección de las vías respiratorias superiores, náuseas, moretones, disnea, constipación, erupción cutánea, dolor abdominal, vómitos y disminución del apetito (ver Tablas 12 y 13). Las reacciones adversas no hematológicas más frecuentes de grado 3 o 4 (≥ 5%) fueron neumonía, dolor abdominal, fibrilación auricular, diarrea, fatiga e infecciones de la piel. Se observaron casos de insuficiencias renales mortales y graves con el tratamiento con ibuprofen. El 9% de los pacientes experimentó aumentos en los niveles de creatinina de 1,5 a 3 veces el límite superior del rango normal.

En la Tabla 12 se presentan las reacciones adversas que ocurrieron a una tasa ≥ 10 % en el estudio LCM (N = 111) que empleó 560 mg diarios de ibuprofen como agente único.

Tabla 12: Reacciones adversas no hematológicas en ≥ 10% de los pacientes con LCM (N = 111)

Clasificación por sistemas y órganos	Reacción adversa	Todos los grados (%)	Grado 3 ó mayor (%)
Trastornos Gastrointestinales	Diarrea	51	5
	Náuseas	25	0
	Constipación	21	0
	Dolor Abdominal	23	0
	Vómitos	19	0
	Estomatitis	17	1
	Pirexia	13	0
Infecciones e Infecciones	Infección de las vías respiratorias superiores	34	0
	Infección de las vías urinarias	14	3
	Neumonía	14	5
	Infecciones de la piel	14	5
	Sinusalitis	11	0
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga	41	5
	Edema periférico	35	3
	Pirexia	19	0
	Astenia	14	3
	Hematoma	30	0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción cutánea	25	3
	Petequias	11	0
	Dolor muscular-esquelético	37	1
	Espasmos musculares	19	0
	Artralgia	21	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea	27	5
	Tos	19	0
	Espitaxis	11	0
	Disminución del apetito	21	2
	Desaturación	14	0
Trastornos del sistema nervioso	Mareos	14	0
	Dolores de cabeza	13	0

* Incluye un evento con desenlace fatal.

Tabla 13: Anormalidades hematológicas de laboratorio emergentes del tratamiento* en pacientes con LCM (N = 111)

	Porcentaje de pacientes (N=111)	
	Todos los grados (%)	Grado 3 ó 4 (%)
Disminución de plaquetas	57	17
Disminución de neutrófilos	47	29
Disminución de hemoglobina	41	9

Basado en las mediciones de laboratorio y reacciones adversas Trombocitopenia de grado 4 y neutropenia en el 6% y 15% de los pacientes ocurrieron emergentes al tratamiento.

Diez pacientes (9 %) suspendieron el tratamiento debido a reacciones adversas en el estudio (N = 111). La reacción adversa más frecuente que llevó a la suspensión del tratamiento fue hematoma subdural (1,8 %). Las reacciones adversas que produjeron una reducción de la dosis ocurrieron en el 14% de los pacientes. Los pacientes con LCM que desarrollaron linfocitos mayor a 400.000/han tenido hemorragia intracranial, letargo, inestabilidad de la marcha y dolor de cabeza. Sin embargo, algunos de estos casos estaban en la fase de progresión de la enfermedad. El 40% de los pacientes tuvo niveles elevados de ácido úrico en el estudio, incluyendo 13 con valores superiores a 10 mg/dl. Se informó la reacción adversa de hiperuricemia en el 15% de los pacientes.

Leucemia linfocítica crónica/Linfoma de linfocitos pequeños

Los datos descriptos a continuación reflejan la exposición de un estudio abierto de grupo único (Estudio 2) y en cinco estudios clínicos controlados y aleatorizados (Estudios 3, 4, 5, 6 y 7) en pacientes con LLC/LP (N=2.016 total) y n=1.133 pacientes expuestos a ibuprofen). En general, los pacientes con Clearance de creatinina (CrCl < 30 ml/min), AST o ALT ≥ 2,5 x LSN, o la bilirrubina total ≥ 1,5 x ULN (a menos que sea de origen no hepático) se excluyeron de estos ensayos. En el Estudio 7, se excluyeron los pacientes con AST o ALT > 3 x LSN o bilirrubina total > 2,5 x LSN. En el Estudio 2, 511 pacientes con LLC/LP tratados previamente recibieron ibuprofen o ibuprofen + cloramfenicol. En el Estudio 3, 386 pacientes aleatorizados con LLC o LPL fueron tratados previamente recibieron ibuprofen o ibuprofen + cloramfenicol. En el Estudio 4, 267 pacientes aleatorizados de 65 años o mayores sin tratamiento previo para LLC o LPL que recibieron ibuprofen o cloramfenicol como agente único y el Estudio 5 incluyó 574 pacientes aleatorizados con LLC o LPL previamente tratados que recibieron ibuprofen en combinación con bendamustina y rituximab o placebo en combinación con bendamustina y rituximab. El estudio 6 incluyó 229 pacientes aleatorizados con LLC/LP sin tratamiento que tenían ≥ 65 años con afecciones médicas coexistentes y recibieron ibuprofen en combinación con obinutuzumab o cloramfenicol + obinutuzumab. El estudio 7 incluyó a 511 pacientes con LLC/LP no tratados previamente que tenían ≥ 70 años y recibieron ibuprofen en combinación con rituximab o recibieron fludarabina, ciclofosfamida y rituximab (FCR). Las reacciones adversas que se produjeron con mayor frecuencia en pacientes con LLC/LP que recibieron ibuprofen (≥ 30%) fueron: neutropenia, trombocitopenia, anemia, diarrea, dolor musculoesquelético, náuseas, erupción cutánea, hematomas, fatiga. Del 4% al 10% de los pacientes que recibieron ibuprofen suspendieron el tratamiento debido a reacciones adversas. Estas incluyeron: neumonía, hemorragia, fibrilación auricular, erupción cutánea, artralgia, trombocitopenia y neutropenia. Aproximadamente el 9% de los pacientes sufrió reacciones adversas que produjeron reducción de la dosis.

Estudio 2

En la Tabla 14 y la Tabla 15 se presentan las reacciones adversas y alteraciones de laboratorio que ocurrieron a una tasa ≥ 10% con una mediana de duración del tratamiento de 15,6 meses en el ensayo de LLC/LP (N = 51) que empleó 420 mg diarios de ibuprofen como agente único en pacientes con LLC/LP previamente tratados.

Tabla 14: Reacciones adversas no hematológicas en ≥ 10% de los pacientes con LLC/LP (N = 51) en el Estudio 2

Clasificación por sistemas y órganos	Reacción adversa	Todos los grados (%)	Grado 3 ó mayor (%)
Trastornos Gastrointestinales	Diarrea	59	4
	Constipación	20	2
	Náuseas	20	0
	Estomatitis	20	0
	Vómitos	19	0
	Dolor abdominal	14	0
	Dispepsia	14	0
Infecciones e Infecciones	Infección de las vías respiratorias superiores	47	2
	Sinusalitis	22	6
	Infecciones de la piel	16	6
	Neumonía	12	10
	Infecciones de las vías urinarias	12	2
	Fatiga	33	12
	Pirexia	24	2
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Edema periférico	22	0
	Tos	22	0
	Astenia	14	0
	Escalofríos	12	0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Hematomas	51	2
	Erupción cutánea	25	0
	Petequias	16	0
	Dolor musculoesquelético	25	6
Trastornos musculoesqueléticos y no especificados	Espasmos musculares	18	2
	Artralgia	24	0
	Disnea	22	0
	Dolor bucofaríngeo	14	0
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito	16	2
	Mareos	20	0
Trastornos del sistema nervioso	Dolores de cabeza	18	2
	Segundas neoplasias malignas	10	2
Neoplasias malignas, no especificadas	Segundas neoplasias malignas	10	2
	Hipertensión	16	8

Tabla 15: Anormalidades hematológicas de laboratorio emergentes del tratamiento* en pacientes con LLC/LP (N=51) en el Estudio 2

	Porcentaje de pacientes (N=51)	
	Todos los grados (%)	Grado 3 ó 4 (%)
Disminución de las plaquetas	69	26
Disminución de los neutrófilos	53	43
Disminución de la hemoglobina	43	0

* Basado en mediciones de laboratorio según criterios GT-LLC y las reacciones adversas. La trombocitopenia y neutropenia de grado 4 emergentes al tratamiento ocurrieron en el 6% y en el 12% de los pacientes.

Estudio 3
 Las reacciones adversas y alteraciones de laboratorio que se describen a continuación en las Tablas 16 y 17 reflejan la exposición de ibuprofen con una mediana de duración de 8,6 meses y la exposición a ofatumumab con una mediana de duración de 5,3 meses en el Estudio 3 en pacientes con LLC/LP previamente tratados.

Tabla 16: Reacciones adversas informadas en ≥ 10% de los pacientes y al menos 2% mayor en el grupo tratado con ibuprofen en pacientes con LLC/LP en el Estudio 3

Mayor en el grupo tratado con ibuprofen en pacientes con CLL/CLL en el estudio 3				
Clasificación por sistema y órganos - Reacción adversa	Ibuprofen (N=195)		Ofatumumab (N=191)	
	Todos los grados (%)	Grado 3 ó mayor (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 ó mayor (%)
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	48	4	18	2
Náuseas	26	2	18	0
Estomatitis*	17	1	6	1
Constipación	15	0	9	0
Vómitos	14	0	6	1
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				
Pirexia	24	2	15	2**
Infecciones e infestaciones				
Infección de las vías respiratorias superiores	16	1	11	2**
Neumonía†	15	12**	13	10**
Sinúitis†	11	1	6	0
Infección de las vías urinarias	10	4	5	1
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Sarpullido‡	24	3	13	0
Petequia‡	14	0	1	0
Hematomas*	12	0	1	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				
Dolor musculoesquelético§	28	2	18	1
Artralgia	17	1	7	0
Espasmos musculares	13	0	8	0
Trastornos del sistema nervioso				
Dolor de cabeza	14	1	6	0
Mareos	11	0	5	0
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos				

* Incluye un evento con desenlace fatal.

Tabla 17: Anormalidades hematológicas de laboratorio emergentes del tratamiento en pacientes con LLC/LP en el Estudio 3

	Ibuprofen (N=195)		Ofatumumab (N=191)	
	Todos los grados (%)	Grado 3 ó 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 ó 4 (%)
Disminución de los neutrófilos	51	23	57	25
Disminución de las plaquetas	52	5	45	10
Disminución de la hemoglobina	36	0	21	0

Los individuos con eventos múltiples para un término ADR determinado se cuentan una sola vez por cada término ADR. La clasificación por sistemas y órganos y los términos ADR individuales se clasifican en orden de frecuencia descendente en el grupo de ibuprofen.

* Incluye múltiples términos ADR.

** Incluye 3 eventos de neutropenia con desenlace mortal en cada grupo, y un evento de pirexia e infección del tracto respiratorio superior con desenlace fatal en el grupo de ofatumumab.

Estudio 4
 Las reacciones adversas que se describen a continuación en la tabla 18 reflejan la exposición de ibuprofen con una mediana de duración de 17,4 meses. La mediana de exposición a cloramfenicol fue de 7,1 meses en el Estudio 4.

Tabla 18: Reacciones adversas reportadas en ≥ 10% de los pacientes y al menos 2% mayor en el grupo tratado con ibuprofen en pacientes con LLC/LP en el Estudio 4

de las reacciones adversas que se describen a continuación en la tabla 18 reflejan la exposición de ibuprofeno con una mediana de duración de 17,4 meses. La mediana de exposición a cloramfenicol fue de 7,1 meses en el Estudio 4.

Tabla 18: Reacciones adversas reportadas en ≥ 10% de los pacientes y al menos 2% mayor en el grupo tratado con ibuprofeno en comparación con LCLJPL en el Estudio 4

Clasificación por sistemas y órganos - Reacción adversa	Ibuprofeno (N=135)		Cloramfenicol (N=132)	
	Todos los grados (%)	Grado 3 ó mayor (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 ó mayor (%)
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	42	4	17	0
Náuseas	22	1	39	1
Constipación	16	1	16	0
Estomatitis*	14	1	4	1
Vómitos	13	0	20	1
Dolor abdominal	13	3	11	1
Dispepsia	11	0	2	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				
Dolor musculoesquelético*	36	4	20	0
Artralgia	16	1	7	1
Espasmos musculares	11	0	5	0

* Incluye un evento con desenlace fatal.

Trastornos oculares					
Ojo seco	17	0	5	0	
Aumento de lacrimación	13	0	6	0	
Visión Borrosa	13	0	8	0	
Disminución de la agudeza visual	11	0	2	0	
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Erupción cutánea*	21	4	12	2
	Hematomas	19	0	7	0
Infecciones e Infecciones	Infección de la piel*	15	2	3	1
	Infección del tracto respiratorio superior	17	2	17	2
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Infección de las vías urinarias	14	8	7	4
	Infecciones de las vías urinarias	10	1	8	1
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Edema periférico	19	1	9	0
	Pirexia	17	0	14	2
Trastornos musculoesqueléticos y no especificados	Espasmos musculares	30	1	38	5
	Artralgia	17	0	10	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea	22	0	15	0
	Dolor bucofaríngeo	14	0	10	0
Trastornos del sistema nervioso	Disminución del apetito	16	2	10	2
	Mareos	20	0	12	1
Trastornos del sistema nervioso	Dolores de cabeza	18	2	10	0
	Segundas neoplasias malignas	10	0	12	0
Neoplasias malignas, no especificadas	Segundas neoplasias malignas	10	0	12	0
	Hipertensión	16	8	0	0

Los individuos con eventos múltiples para un término ADR determinado se cuentan una sola vez por cada término ADR. La clasificación por sistemas y órganos y los términos ADR individuales se clasifican en orden de frecuencia descendente en el grupo de ibuprofen.

* Incluye un evento con desenlace fatal.

Tabla 19: Anormalidades hematológicas de laboratorio emergentes del tratamiento en pacientes con LLC/LP en el Estudio 4

	Ibuprofen N=135		Cloramfenicol N=132	
	Todos los grados (%)	Grado 3 ó 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 ó 4 (%)
Disminución de los neutrófilos	55	28	67	31
Disminución de las plaquetas	47	7	58	14
Disminución de la hemoglobina	36	0	39	2

La trombocitopenia de grado 4 emergente al tratamiento ocurrió en el 1% en el grupo de ibuprofen frente al 3% en el grupo de cloramfenicol y neutropenia 11% en el grupo de ibuprofen frente al 12% en el grupo de cloramfenicol.

Estudio 5
 Las reacciones adversas descritas en la Tabla 20 reflejan la exposición a ibuprofen + BR con una mediana de duración de 14,7 meses y exposición a placebo + BR con una mediana de duración de 12,8 meses en el Estudio 5 en pacientes con LLC/LP previamente tratados.

Tabla 20: Reacciones Adversas Reportadas en al menos 10% de los pacientes y al menos 2% mayor en el brazo de ibuprofen en pacientes con LLC/LP en el Estudio 5

Clasificación por sistemas y órganos - Reacción adversa	Ibuprofen + BR (N=267)		Placebo + BR (N=267)	
	Todos los grados (%)	Grado 3 o mayor (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 o mayor (%)
Trastornos de los sistemas hematopoyético y linfático				
Neutropenia*	66	61	60	56
Tricoleucopenia*	34	16	26	16
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo				
Dolor musculoesquelético*	29	2	20	0
Espasmos musculares	12	<1	5	0
Trastornos de piel y del tejido subcutáneo				
Erupción cutánea*	32	4	25	1
Hematomas*	20	<1	8	<1
Infecciones e infestaciones				
Bronquitis	13	2	10	3
Infección de la piel	10	3	6	2
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				
Hiperuricemia	10	2	6	0
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración				
Pirexia	25	4	22	2
Trastornos vasculares				
Hemorragia*	19	2	9	1
Hipertensión*	11	5	5	2
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	36	2	23	1
Dolor Abdominal	12	1	8	<1