

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	IBUPROFENO (ibuprofeno)
<b>Forma farmacéutica:</b>	Inyección IV
<b>Fortaleza:</b>	10 mg/mL
<b>Presentación:</b>	Estuche por 3 y 100 ampollitas de vidrio ámbar con 2 mL cada una. Estuche por 3 y 100 ampollitas de vidrio ámbar con 1 mL cada una.
<b>Titular del Registro Sanitario, país:</b>	ROTIFARMA S.R.L. MOSCÚ, FEDERACIÓN RUSA.
<b>Fabricante, país:</b>	CIRON DRUGS AND PHARMACEUTICALS PVT. LTD., MAHARASHTRA, INDIA.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	M-17-041-M01
<b>Fecha de Inscripción:</b>	21 de marzo de 2017
<b>Composición:</b>	
Cada mL contiene:	
Ibuprofeno	10,0 mg*
*Se adiciona un 5% de exceso.	
Clorhidrato de lisina Agua para inyección	
<b>Plazo de validez:</b>	24 meses
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar por debajo de 30°C. Protéjase de la luz.

### Indicaciones terapéuticas.

Ibuprofeno Inyección se indica para cerrar el clínicamente significativo Ductus Arteriosus Persistente (PCA) en infantes prematuros con peso entre 500 y 1500 g con no más de 32 semanas de edad gestacional cuando el manejo médico (ej. restricción de fluidos, diuréticos, soporte respiratorio, etc.) es inefectivo. El ensayo clínico se condujo entre infantes con PCA asintomático. Sin embargo, las consecuencias después de las 8 semanas de tratamiento no se han evaluado; por lo tanto, el tratamiento debe reservarse para infantes con clara evidencia de PCA clínicamente significativa.

### Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes;
- Infección con peligro para la vida;
- Sangramiento activo, especialmente hemorragia intracraneal o gastrointestinal;
- Trombocitopenia o defectos de la coagulación;

- Problemas significativos de la función renal;
- Enfermedad cardíaca congénita en la cual la persistencia del ductus arteriosus es necesaria para un buen flujo de sangre pulmonar o sistémico (ej. atresia pulmonar, tetralogía severa de Fallot, coartación severa de la aorta);
- Enterocolitis necrosante conocida o sospechada

**Precauciones:**

General

No hay evaluaciones a largo plazo en infantes tratados con ibuprofeno a duraciones mayores de 36 semanas, período de observación de edad post-conceptual. No se han evaluado los efectos del Ibuprofeno en los resultados de neurodesarrollo y del crecimiento, así como en los procesos de enfermedades asociadas con la prematuridad (tales como retinopatía de prematuridad y enfermedad crónica del pulmón).

Infección

Ibuprofeno Inyección puede alterar los signos usuales de infección. El médico debe estar en continua alerta y debe usar el fármaco con extremo cuidado en presencia de infección controlada y en infantes con riesgo de infección.

Agregación plaquetaria

Ibuprofeno, como otros agentes antiinflamatorios no esteroideos, puede inhibir la agregación plaquetaria. Los infantes pretérmino deben observarse para signos de sangramiento. Se ha demostrado que el ibuprofeno prolonga el tiempo de sangramiento (pero dentro del rango normal) en sujetos adultos normales. Este efecto puede exagerarse en pacientes con defectos hemostáticos subyacentes.

**Advertencias especiales y precauciones de uso.**

Desplazamiento de la bilirrubina

Se ha observado que el Ibuprofeno desplaza la bilirrubina de los sitios de unión de la albúmina; por lo tanto, debe usarse con precaución en pacientes con la bilirrubina total elevada.

Administración

Ibuprofeno Inyección debe administrarse cuidadosamente para evitar inyección extravascular o escape, ya que la solución puede ser irritante a los tejidos.

**Efectos indeseables.**

Los datos disponibles actualmente son de aproximadamente 1,000 recién nacidos pretérmino, tanto de la literatura concerniente al Ibuprofeno como de ensayos clínicos con Ibuprofeno Inyección. La causalidad de eventos adversos reportados en el recién nacido pretérmino es difícil de evaluar ya que pueden estar relacionados con las consecuencias hemodinámicas del ductus arteriosus persistente así como a efectos directos del Ibuprofeno.

Las reacciones adversas reportadas se enumeran a continuación, por sistema de órganos y por frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy comunes (> 1/10), comunes (>1/100, <1/10) y poco comunes (>1/1,000, <1/100).

Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden de disminución de la gravedad.

Trastorno de la sangre y sistema linfático	<i>Muy común:</i> Trombocitopenia. Neutropenia
Trastorno del sistema nervioso	<i>Común:</i> Hemorragia intraventricular, Leucomalacia periventricular.
Trastorno respiratorio, torácico y mediastinal.	<i>Muy común:</i> Displasia broncopulmonar. <i>Común:</i> Hemorragia pulmonar.  <i>Poco común:</i> Hipoxemia.
Trastornos gastrointestinal	<i>Común:</i> Enterocolitis necrotizante. Perforación intestinal.  <i>Poco común:</i> Hemorragia gastrointestinal.

Trastorno renal y urinario	<i>Común:</i> Oliguria, Retención de fluidos, Hematuria. <i>Poco común:</i> Fallo renal agudo.
Investigaciones	<i>Muy común:</i> Incremento de la creatinina sanguínea, Disminución del sodio sanguíneo.

### Posología y modo de administración.

Un ciclo de terapia es tres dosis de Ibuprofeno Inyección administradas intravenosamente (la administración por una línea arterial umbilical no se ha evaluado) . Una dosis inicial de 10 mg por kilogramo seguida por dos dosis de 5 mg por kilogramo cada una, después de 24 y 48 horas. Todas las dosis deben basarse en el peso al nacer. Si es evidente anuria u oliguria marcada (salida urinaria < 0.6 mL/kg/h) en los esquemas de tiempo de la segunda o tercera dosis de Ibuprofeno Inyección, no debe administrarse una dosis adicional hasta que los estudios de laboratorio indiquen que la función renal ha retornado a la normalidad. Si el ductus arteriosus se cierra o reduce significativamente en tamaño después de completar el primer ciclo de Ibuprofeno Inyección, no son necesarias dosis posteriores. Si durante el tratamiento médico continuo el ductus arteriosus no cierra o se vuelve a abrir, pudieran ser necesarios un segundo ciclo de Ibuprofeno Inyección, terapia farmacológica alternativa o cirugía.

### Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

No se recomienda el uso concomitante de Ibuprofeno Inyección con los siguientes medicamentos:

- Diuréticos: Ibuprofeno puede reducir el efecto de los diuréticos; Los diuréticos pueden incrementar el riesgo de nefrotoxicidad de los AINES en pacientes deshidratados.
- Anticoagulantes: Ibuprofeno puede incrementar el efecto de los anticoagulantes y aumentar el riesgo de sangramiento.
- Corticosteroides: Ibuprofeno puede incrementar el riesgo de sangramiento gastrointestinal.
- Óxido nítrico: debido a que ambos productos medicinales inhiben la función plaquetaria, su combinación, en teoría, incrementa el riesgo de sangramiento.
- Otros AINES: el uso concomitante de más de un AINES debe evitarse debido al incremento de reacciones adversas.
- Aminoglucósidos: debido a que el Ibuprofeno disminuye el aclaramiento de los aminoglucósidos, su coadministración puede incrementar el riesgo de nefrotoxicidad y ototoxicidad.

### Uso en Embarazo y lactancia:

No procede-

### Efecto sobre la conducción de vehículos/maquinarias.

No procede.

### Sobredosis.

No se han reportado casos de sobredosis con Ibuprofeno intravenoso en infantes recién nacidos pretérmino.

Se ha reportado que la sobredosis masiva (hasta más de 1000 mg/kg) induce coma, acidosis metabólica y fallo renal pasajero. Todos los pacientes se recobraron con tratamiento convencional. Solamente se ha publicado una muerte registrada: después de una sobredosis de 469 mg/kg, un niño de 16 meses de edad desarrolló un episodio de apnea con convulsiones y neumonía por aspiración fatal.

### Propiedades farmacodinámicas

Ibuprofeno es un AINES que posee actividad antiinflamatoria, analgésica y antipirética. Ibuprofeno es una mezcla racémica de enantiómeros S(+) y R(-). Estudios *in vivo* e *in vitro* indican que el S(+) isómero es el responsable de la actividad clínica. Ibuprofeno es un inhibidor no selectivo de la ciclo-oxigenasa, conduciendo a la reducción de la síntesis de prostaglandinas. Debido a que las prostaglandinas están involucradas en la persistencia del ductus arteriosus

después del nacimiento, se piensa que este efecto sea el principal mecanismo de acción del Ibuprofeno para esta indicación.

### **Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):**

#### **Distribución**

Aunque se observa una gran variabilidad en la población prematura, las concentraciones pico en plasma se miden alrededor de 35-40 mg/L después de una dosis inicial de carga de 10 mg/kg así como después de la última dosis de mantenimiento, no importa la edad gestacional y postnatal. Las concentraciones residuales son alrededor de 10- 15 mg/L 24 horas después de la última dosis de 5 mg/kg.

Las concentraciones en plasma del S-enantiómero son mucho más altas que las del R-enantiómero, lo que refleja una rápida inversión quiral de la forma R- a la S- en una proporción similar a los adultos (cerca del 60%).

El volumen de distribución aparente es un promedio de 200 mL/kg (62 a 350 de acuerdo a varios estudios). El volumen de distribución central puede depender del estado del ductus y disminuye según las dosis del ductus.

Estudios *in vitro* sugieren que, de forma similar a otros AINES, Ibuprofeno está altamente unido a la albúmina plasmática, aunque esto parece ser significativamente bajo (95 %) comparado con el plasma de adultos (99 %). Ibuprofeno compite con la bilirrubina para la unión a la albúmina en el suero de infantes recién nacidos y, como consecuencia, la fracción libre de la bilirrubina puede incrementarse con concentraciones altas de Ibuprofeno.

#### **Eliminación**

La velocidad de eliminación es marcadamente más baja que en los niños mayores que en los adultos, con una vida media de eliminación estimada de aproximadamente 30 horas (16-43). El aclaramiento de ambos enantiómeros se incrementa con la edad gestacional, por lo menos en el rango de las 24 a 28 semanas.

#### **Relación PK-PD**

En recién nacidos pretérmino Ibuprofeno reduce significativamente las concentraciones de prostaglandinas en el plasma y sus metabolitos, particularmente PGE2 y 6-ceto-PGF- 1-alpha. Los niveles bajos se sostienen hasta las 72 horas en neonatos que recibieron 3 dosis de Ibuprofeno, mientras que se observaron re-incrementos subsecuentes a las 72 horas después de 1 dosis de Ibuprofeno solamente.

### **Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:**

Ninguno.

**Fecha de aprobación / revisión del texto:** 21 de marzo de 2017.