

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	IBUPROFENO
Forma farmacéutica:	Inyección IV
Fortaleza:	5 mg/mL
Presentación:	Estuche por 2 blísteres con 5 ampolletas de vidrio ámbar con 2 mL cada una.
Titular del Registro Sanitario, país:	ALFARMA S. A., PANAMÁ, REPÚBLICA DE PANAMÁ.
Fabricante, país:	LABDHI PHARMACEUTICALS, GUJARAT, INDIA.
Número de Registro Sanitario:	M-17-022-M01
Fecha de Inscripción:	9 de febrero de 2017.
Composición:	
Cada mL contiene:	
Ibuprofeno (eq. a 6,406 mg de ibuprofeno sódico)	5,0 mg
Agua para inyección	
Plazo de validez:	24 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30°C. Protégase de la luz.

Indicaciones terapéuticas:

Tratamiento del *ductus arteriosus* persistente hemodinámicamente significativo en infantes recién nacidos prematuros con menos de 34 semanas de edad gestacional.

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;

Insuficiencia significativa de la función renal;

Enfermedad cardíaca congénita en la cual la persistencia del *ductus arteriosus* es necesario para un flujo sanguíneo pulmonar o sistémico satisfactorio (por ej. atresia pulmonar, tetralogía de Fallot severa, estrechez severa de la aorta);

Enterocolitis necrotizante conocida o sospechada.

Precauciones:

Ver Advertencias.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Antes de la administración del Ibuprofeno Inyección debe realizarse un examen ecocardiográfico adecuado para detectar el *ductus arteriosus* persistente hemodinámicamente significativo y excluir la enfermedad cardíaca congénita ductal-dependiente.

Debido a que el uso profiláctico en los primeros 3 días de vida (iniciando dentro de las 6 horas del nacimiento) en infantes recién nacidos prematuros con menos de 28 semanas de edad gestacional se ha asociado con el incremento de eventos adversos pulmonares y renales. Ibuprofeno Inyección no debe usarse profilácticamente en ninguna edad gestacional. En particular, se han reportado hipoxemia severa con hipertensión pulmonar en 3 infantes dentro de una hora de la primera infusión y fue invertida dentro de los 30 minutos después de la inhalación de terapia inhalada con óxido nítrico.

Si ocurre hipoxemia durante o después de la infusión de Ibuprofeno inyección, se debe prestar atención a la presión pulmonar.

Debido a que se ha observado *in vitro* que el ibuprofeno desplaza a la bilirrubina del sitio de unión de la albúmina, puede incrementarse el riesgo de encefalopatía por bilirrubina en infantes prematuros recién nacidos. Por lo tanto, ibuprofeno no debe usarse en infantes con concentración elevada marcada de la bilirrubina.

Como fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE), ibuprofeno puede enmascarar los signos y síntomas usuales de infección. Por lo tanto, ibuprofeno debe usarse con precaución en presencia de infección.

Ibuprofeno inyección debe administrarse cuidadosamente para evitar la extravasación y la potencial irritación resultante a los tejidos.

Ya que el ibuprofeno puede inhibir la agregación plaquetaria, los neonatos prematuros deben monitorearse para signos de sangramiento.

Como ibuprofeno puede disminuir el aclaramiento de los aminoglucósidos, se recomienda una vigilancia estricta de sus niveles en suero durante la co-administración con ibuprofeno.

Se recomienda monitoreo cuidadoso de la función renal y gastrointestinal.

En infantes recién nacidos prematuros con menos de 27 semanas de edad gestacional, se observó que la velocidad de cierre del *ductus arteriosus* (33 a 50%) fue baja al régimen de dosis recomendado.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (15 mg) por 2 mL, o sea, es esencialmente "libre de sodio".

Efectos indeseables:

Efectos Gastrointestinales

La pérdida de sangre gastrointestinal debido al ibuprofeno ocurre de forma dosis dependiente. Esta pérdida de sangre ocurre en hasta el 17% de los pacientes que recibieron 1,660 mg diarios y en casi la cuarta parte de aquellos que recibieron 2,400 mg diarios.

El riesgo de efectos secundarios gastrointestinales severos se incrementa entre aquellos con historia previa de eventos gastrointestinales severos y en los que presentaron abuso del alcohol. En estos pacientes el ibuprofeno debe emplearse con precaución.

Los efectos secundarios leves y pasajeros son los más frecuentemente reportados, ocurriendo hasta en un cuarto de los pacientes e incluyen náusea, vómito, dispepsia, diarrea, flatulencia y dolor abdominal. Los efectos gastrointestinales más serios como pérdida de sangre oculta, hemorragia gastrointestinal, úlcera y pancreatitis, son poco comunes.

Efectos en el Hígado

Elevaciones en los ensayos de la función hepática se han encontrado hasta en el 15% de los pacientes. Los efectos secundarios colestasis, hepatitis, ictericia y fallo hepático se han reportado raramente. El Ibuprofeno también ha estado implicado en niños con síndrome agudo de desaparición del conducto biliar y en hepatitis aguda entre pacientes con hepatitis C crónica. Los pacientes con enfermedad del hígado requieren ensayos de la función hepática regulares cuando están recibiendo ibuprofeno. Las hepatitis inducidas por ibuprofeno pueden conducir a fatalidad.

Efectos Renales

Los efectos secundarios renales incluyen retención urinaria, insuficiencia renal, insuficiencia renal aguda, síndrome nefrótico y necrosis tubular aguda. La función renal reducida puede aumentar el riesgo de estos efectos secundarios.

Efectos Cardiovasculares

Los ejemplos de efectos cardiovasculares incluyen presión sanguínea elevada, que ocurre en menos de 1% de pacientes que reciben ibuprofeno y edema periférico, que afecta entre 1% y 3% de los pacientes. Esto puede ser importante en pacientes que ya presentan presión alta o insuficiencia cardíaca congestiva. El ibuprofeno también puede inhibir los efectos antihipertensivos en pacientes que reciben medicamentos para la presión alta.

Sistema Nervioso

Los efectos secundarios que implican el sistema nervioso son raros e incluyen somnolencia, mareo y dolor de cabeza. Varios casos de meningitis aséptica asociada con uso del ibuprofeno también han sido reportados. La incidencia de este efecto secundario es más común entre pacientes con lupus eritematoso sistémico u otras enfermedades del colágeno, aunque también ha ocurrido en pacientes sin estas condiciones subyacentes.

Efectos Hematológicos

Los efectos secundarios hematológicos incluyen neutropenia, disfunción plaquetaria, anemia aplásica, agranulocitosis, eosinofilia, trombocitopenia, anemia hemolítica y disminución del hematocrito y la hemoglobina.

Aunque rara, puede ocurrir una disminución en la hemoglobina sérica en los casos de pérdida de sangre oculta gastrointestinal.

Efectos de Hipersensibilidad

Los efectos secundarios de hipersensibilidad incluyen prurito, erupciones cutáneas, broncoespasmo, angioedema y reacciones anafilactoides, que son particularmente propensas que ocurran en individuos que tienen asma, pólipos nasales o reactividad broncoespástica para aspirina. La ocurrencia de reacciones sistémicas como nefritis intersticial y síndrome Steven Johnson han sido reportados en casos raros.

Efectos Dermatológicos

Los efectos dermatológicos son raros e incluyen prurito, vasculitis, alopecia, exantema maculopapular, eritema multiforme y erupciones vesiculobulosas. También se han reportado reacciones de fotosensibilidad.

Efectos Oculares

Ejemplos de efectos secundarios oculares incluyen visión borrosa, escotomas y diplopia.

Actualmente los datos están disponibles en aproximadamente 1,000 recién nacidos prematuros, tanto de la literatura concerniente al ibuprofeno como de ensayos clínicos con Ibuprofeno Inyección. La causalidad de eventos adversos reportados en el recién nacido prematuro es difícil de evaluar ya que pueden estar relacionados con las consecuencias hemodinámicas del ductus arteriosos persistente así de los efectos directos del ibuprofeno.

Las frecuencias se definen como: muy comunes ($\geq 1/10$), comunes ($\geq 1/100$, $1 < 1/10$) y poco comunes ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$).

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

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	<i>Muy comunes</i> : Trombocitopenia. Neutropenia
Trastornos del sistema nervioso	<i>Comunes</i> : Hemorragia intraventricular, Leucomalasia periventricular.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	<i>Muy comunes</i> : Displasia broncopulmonar* <i>Común</i> : Hemorragia pulmonar <i>Poco común</i> : Hipoxemia*
Trastornos gastrointestinales	<i>Comunes</i> : Enterocolitis necrotizante, Perforación intestinal. <i>Poco común</i> : Hemorragia gastrointestinal
Trastornos renales y urinarios	<i>Común</i> : Oliguria, Retención de fluido, Hematuria. <i>Poco común</i> : Fallo renal agudo.
Investigaciones	<i>Muy común</i> : Incremento de la creatinina en sangre, Disminución del sodio en sangre
* ver debajo	

En un ensayo clínico curativo, que involucró 175 recién nacidos prematuros con menos de 35 semanas de edad gestacional, la incidencia de displasia broncopulmonar a las 36 semanas de edad post-concepcional fue 13/81 (16%) para indometacina versus 23/94 (24%) para ibuprofeno.

En un ensayo clínico en el cual el ibuprofeno Inyección se administró profilácticamente durante las primeras 6 horas de vida, se reportó hipoxemia severa con hipertensión pulmonar en 3 infantes recién nacidos con menos de 28 semanas de edad gestacional. Esto ocurrió dentro de una hora de la primera infusión y se invirtió dentro de los 30 minutos después de la inhalación de óxido nítrico. También han habido reportes post-comercialización de hipertensión pulmonar en los cuales el ibuprofeno Inyección se administró a neonatos prematuros en el ajuste terapéutico.

Posología y método de administración:

El tratamiento con Ibuprofeno Inyección solamente debe realizarse en una unidad de cuidados intensivos neonatal bajo la supervisión de un neonatólogo experimentado.

Posología

Un ciclo de terapia se define como tres inyecciones intravenosas de Ibuprofeno Inyección, administradas en intervalos de 24 horas. La primera inyección debe administrarse después de las primeras 6 horas de vida. La dosis de ibuprofeno se ajusta de acuerdo al peso corporal como sigue:

1^{ra} inyección: 10 mg/kg,

2^{da} y 3^{ra} inyecciones: 5 mg/kg.

Si ocurre anuria u oliguria manifiesta después de la primera o segunda dosis, la dosis siguiente debe suspenderse hasta que la producción urinaria retorne a los niveles normales.

Si el *ductus arteriosus* no se cierra a las 48 horas después de la última inyección o si se reabre, puede administrarse un segundo ciclo de 3 dosis según lo anterior.

Si la condición no cambia después del segundo ciclo de terapia pudiera ser necesaria la cirugía del *ductus arteriosus* persistente.

Método de Administración

Para uso intravenoso solamente.

Ibuprofeno Inyección debe administrarse como una infusión corta sobre 15 minutos, preferiblemente sin diluir. Si fuera necesario el volumen de la inyección puede ajustarse con solución de cloruro de sodio para inyección 9 mg/mL (0.9%) o con solución de glucosa para inyección 50 mg/mL (5%). Cualquier porción de la solución que no se utilice debe desecharse.

El volumen total de la solución inyectada debe tener en consideración el volumen diario de fluido administrado.

Una vez abierta la ampolla se deberá utilizar el producto inmediatamente y desechar la parte que no haya sido utilizada.

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 aumentar el riesgo de sangramiento gastrointestinal.

Óxido nítrico: debido a que ambos productos medicinales inhiben la función plaquetaria, en teoría, su combinación incrementa el riesgo de sangramiento.

Otros AINEs: el uso concomitante de más de un AINEs debe evitarse debido al incremento del riesgo de reacciones adversas.

Aminoglucósidos: debido a que el ibuprofeno puede disminuir el aclaramiento de los aminoglucósidos, su coadministración puede incrementar el riesgo de nefrotoxicidad y ototoxicidad.

Uso en Embarazo y lactancia:

No procede.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

No procede.

Sobredosis:

No se ha reportado ningún caso de sobredosis con el ibuprofeno intravenoso en infantes prematuros recién nacidos.

No obstante, se han descrito sobredosis en infantes y niños a los cuales se administró ibuprofeno oral. Se observaron depresión del SNC, convulsiones, trastornos gastrointestinales, bradicardia, hipotensión, apnea, función renal anormal y hematuria.

Se ha reportado que una sobredosis masiva (hasta más de 1000 mg/kg) induce coma, acidosis metabólica y fallo renal temporal. Todos los pacientes se recuperaron con tratamiento convencional. Solamente se ha publicado una muerte después de una sobredosis de 469 mg/kg, un niño de 16 meses de edad que desarrolló un episodio apneico

con convulsiones y neumonía con aspiración fatal. El manejo de una sobredosis con ibuprofeno es fundamentalmente de soporte.

Propiedades farmacodinámicas:

Farmacología clínica:

Mecanismo de acción:

El mecanismo de acción y la farmacología de la inyección intravenosa de ibuprofeno no difieren del mecanismo del ibuprofeno oral. Este actúa a través de inhibición reversible de enzimas COX-1 y COX-2 para disminuir la conversión del ácido araquidónico a endoperóxidos de prostaglandinas, incluyendo tromboxano y prostaciclina.²¹ La separación de las funciones de COX-1 y COX-2 no es fácil y una mezcla de sus actividades es frecuentemente responsable de los efectos terapéuticos y adversos de los AINEs, incluyendo al ibuprofeno. COX-2 ^{21,22} se producen en respuesta al daño de los tejidos, factores del crecimiento, promotores de tumores y citocinas. COX-1 ²¹ se encuentra en la mayoría de las células y mantiene muchas funciones fisiológicas. La inhibición de la prostaglandina E2 (PGE2) es responsable de las propiedades antipiréticas de los AINEs.

La propiedad de alivio del dolor de los AINEs está relacionada con la inhibición de PGE2 y de sus efectos periféricos y centrales. COX-1 y COX-2 se liberan en la médula espinal en respuesta al estímulo doloroso periférico para formar prostaglandinas que sensibilizan las terminales nerviosas periféricas. La inhibición desensibiliza la respuesta dolorosa. Centralmente, la inhibición de estas enzimas en la médula espinal entorpece la sensibilización central e incrementa la excitabilidad de nodos en una red de nervios espinales del asta dorsal vistos en respuesta a los estímulos dolorosos. Las prostaglandinas PGE2 y PGI2 son responsables de la inflamación, incluyendo formación de edema e infiltración de leucocitos a través de la promoción del flujo sanguíneo. La inhibición por las enzimas COX reduce el edema y suprime la respuesta inmunológica asociada.

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

Distribución

Aunque se observa una gran variabilidad en la población prematura, las concentraciones pico en el plasma se midieron alrededor de 35-40 mg/L después de una dosis de carga inicial de 10 mg/kg así como después de la última dosis de mantenimiento, no importa la edad gestacional y postnatal. Las concentraciones residuales fueron alrededor de 10-15 mg/L 24 horas después de la última dosis de 5 mg/kg. Las concentraciones plasmáticas del S-enantiómero son mucho más altas que la del R-enantiómero, lo cual refleja una rápida inversión quiral de la forma R- a la forma S- en una proporción similar a los adultos (aproximadamente 60%).

El volumen de distribución aparente está en un promedio de 200 mL/kg (62 a 350 según varios estudios). El volumen de distribución central puede depender del estado del *ductus* y disminuye según el *ductus* se cierra.

Estudios *in vitro* sugieren que, de forma similar a otros AINEs, ibuprofeno se une altamente a la albúmina plasmática, aunque parece ser significativamente más bajo (95 %) al comparar con el plasma de adultos (99 %). Ibuprofeno compite con la bilirrubina por la unión a la albúmina en el suero del infante recién nacido 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 en los niños mayores y 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, al menos en el rango de 24 a 28 semanas.

Relación PK-PD

En recién nacidos prematuros el ibuprofeno reduce significativamente las concentraciones plasmáticas de las prostaglandinas y sus metabolitos, particularmente PGE2 y 6-ceto-PGF-1-alpha. Los niveles bajos se mantienen hasta las 72 horas en neonatos que recibieron 3 dosis de ibuprofeno, mientras que los subsiguientes reincrementos se observaron 72 horas después de una sola dosis de ibuprofeno.

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

No procede.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 28 de febrero de 2017.