

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	CORELAR® (Ibuprofeno)
Forma farmacéutica:	Solución inyectable para infusión IV
Fortaleza:	5 mg/mL
Presentación:	Estuche por 4 ampollas de vidrio incoloro con 2 mL cada una.
Titular del Registro Sanitario, país:	VEM ILAC SAN. VE TIC. A.S., Ankara, Turquía.
Fabricante, país:	VEM ILAC SAN. VE TIC. A.S., Ankara, Turquía.
Número de Registro Sanitario:	005-20D2
Fecha de Inscripción:	27 de febrero de 2020
Composición:	
Cada ampolla contiene:	
Ibuprofeno	10,0 mg
Trometamol	
Cloruro de sodio	
NaOH/HCL	
Agua para inyección	
Plazo de validez:	24 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 25°C. Protéjase de la luz.

Indicaciones terapéuticas:

CORELAR está indicado para el tratamiento del conducto arterioso hemodinámica mente significativo en prematuros nacidos antes de las 34 semanas.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o alguno de los excipientes;
Infección potencialmente mortal;
Sangrado activo, especialmente hemorragia intracraneal o gastrointestinal;
Trombocitopenia o trastornos de la coagulación;
Insuficiencia renal significativa

En cardiopatías congénitas (p. Ej., Atresia pulmonar, tetralogía fallótica severa, coartación aórtica severa) donde la permeabilidad del conducto arterioso es necesaria para asegurar un flujo sanguíneo pulmonar o sistémico adecuado;

Enterito o sospechado de enterocolitis necrotizante

Precauciones:

Ver Advertencias.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Antes de usar CORELAR, se deben realizar exámenes eco cardiográficos adecuados para determinar el conducto arterioso permeable hemodinámicamente significativo y para excluir la hipertensión pulmonar y las enfermedades cardíacas congénitas dependientes del conducto.

Dado que el uso profiláctico de ibuprofeno 5 mg / ml solución inyectable en los primeros tres días de vida (iniciado dentro de las primeras 6 horas después del nacimiento) en bebés prematuros, los que nacen antes de las 28 semanas de embarazo se asocia con un aumento en los pulmones y los riñones de reacciones adversas, CORELAR no debe utilizarse para la profilaxis a ninguna edad de gestación (ver secciones Efectos indeseables y Farmacodinamia). Particularmente, la hipertensión pulmonar junto con hipoxemia severa ocurrió en 3 bebés dentro de la primera hora de la infusión inicial y se revierte dentro de los 30 minutos después de la inhalación de óxido nítrico. Si se produce hipoxemia durante o después de la perfusión CORELAR, se debe prestar especial atención a la presión pulmonar.

Dado que se ha demostrado que el ibuprofeno *in vitro* elimina la bilirrubina del sitio de unión a la albúmina, el riesgo de encefalopatía por bilirrubina aumenta en los recién nacidos prematuros (ver sección Farmacocinética). Por lo tanto, el ibuprofeno no debe usarse en bebés con aumento aparente de la concentración de bilirrubina.

Como AINE, el ibuprofeno puede enmascarar los signos y síntomas habituales de infección. Por lo tanto, CORELAR debe usarse con precaución en presencia de infección (ver sección Contraindicaciones).

CORELAR debe aplicarse con precaución para evitar la extravasación y la irritación de los tejidos.

Debido a que el ibuprofeno puede inhibir la agregación plaquetaria, los recién nacidos prematuros deben ser monitoreados para detectar signos de sangrado.

Debido a que el ibuprofeno puede disminuir el aclaramiento de aminoglucosidos, el nivel sérico debe controlarse cuidadosamente en caso de uso concomitante.

Las funciones renales y gastrointestinales deben controlarse cuidadosamente.

Se encontró que la tasa de cierre del *conducto arterioso* (33-50%) en bebés prematuros nacidos antes de las 27 semanas de embarazo era baja en el régimen de dosificación recomendado.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por dosis de 2 ml; es decir, "sin sodio".

Efectos indeseables:

Existe literatura y datos de ensayos clínicos de ibuprofeno 5 mg / ml solución inyectable que incluye aproximadamente 1000 recién nacidos prematuros. Es difícil determinar la causalidad de los efectos adversos informados en los recién nacidos prematuros, ya que estos efectos pueden estar directamente relacionados con el ibuprofeno o con las consecuencias hemodinámicas del *conducto arterioso permeable*.

Las reacciones adversas se enumeran de acuerdo con las frecuencias a continuación.

Muy frecuentes ($\geq 1/10$); Frecuentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $<1/100$); raro ($\geq 1 / 10.000$ a $<1/1000$); Muy raro ($<1 / 10.000$), desconocido (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Los efectos adversos se presentan en orden descendente según su gravedad dentro de cada grupo de frecuencia.

Enfermedades sanguíneas y linfáticas.

Muy frecuentes: trombocitopenia, neutropenia.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: hemorragia intraventricular, leucomalacia periventricular

Enfermedades respiratorias, torácicas y mediastínicas.

Muy frecuentes: displasia broncopulmonar *

Frecuentes: hemorragia pulmonar *

Poco frecuentes: hipoxemia *

Desórdenes gastrointestinales

Frecuentes: enterocolitis necrotizante, perforación intestinal.

Poco frecuentes: hemorragia gastrointestinal

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo.

Desconocido: eosinofilia y reacción farmacológica acompañada de síntomas sistémicos (síndrome DRESS)

Enfermedades renales y del tracto urinario.

Frecuentes: oliguria, retención de líquidos, hematuria

Poco frecuentes: insuficiencia renal aguda

Investigación Muy común: aumento en el nivel de creatinina, disminución en el nivel de sodio en sangre

* En un estudio clínico curativo que incluyó 175 recién nacidos prematuros con una edad de nacimiento menor de 35 semanas, se informó que la incidencia de displasia broncopulmonar en la semana 36 fue 13/81 (16%) para la indometacina y 23/94 (24%) para el ibuprofeno.

En un estudio clínico en el que se administró ibuprofeno 5 mg / ml solución inyectable de forma profiláctica en las primeras 6 horas de vida, se notificó hipoxemia grave con hipertensión pulmonar en 3 neonatos con una edad de nacimiento inferior a 28 semanas. Esto ocurrió dentro de la primera hora de la primera infusión y se revirtió dentro de los 30 minutos posteriores a la inhalación de óxido nítrico. También hay informes posteriores a la comercialización de hipertensión pulmonar de ibuprofeno 5 mg / ml solución inyectable administrada a neonatos prematuros.

Informar sospechas de reacciones adversas

Es importante informar sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Permite la monitorización continua del equilibrio beneficio / riesgo del medicamento. Se les pide a los profesionales de la salud que informen cualquier sospecha de reacciones adversas al Centro de Farmacovigilancia de Turquía (TÜFAM). (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel : 0 800 314 00 08; fax: 0 312 218 35 99).

Posología y modo de administración:

El tratamiento CORELAR solo debe realizarse bajo la supervisión de un especialista pediátrico experimentado en unidades de cuidados intensivos neonatales.

Posología / frecuencia y duración de la administración:

El régimen de tratamiento consiste en una infusión intravenosa de CORELAR administrada tres veces a intervalos de 24 horas. La primera dosis debe administrarse después de las primeras 6 horas de vida.

La dosis de ibuprofeno se ajusta de acuerdo con el peso corporal:

Primera inyección: 10 mg / kg.

Segunda y tercera inyección: 5 mg / kg

Si se presentan síntomas de anuria u oliguria después de la primera o segunda dosis, la siguiente dosis debe retrasarse hasta que la producción de orina alcance niveles normales.

Si el *conducto arterioso* no se cierra ni se vuelve a abrir dentro de las 48 horas posteriores a la última inyección, se puede administrar un segundo régimen de 3 dosis como en las dosis mencionadas anteriormente.

Si la condición no cambia en el segundo régimen de tratamiento, es necesaria la cirugía del conducto arterioso permeable.

Ruta de administración:

Se usa solo por vía intravenosa.

CORELAR se debe administrar preferiblemente en el tiempo de infusión más corto que sea más de 15 minutos sin dilución. CORELAR puede diluirse con cloruro de sodio al 0,9% o soluciones de dextrosa al 5% si es necesario. La porción no utilizada del medicamento debe desecharse.

El volumen total de solución inyectada debe considerarse dentro del volumen total de líquido administrado por día.

Información adicional sobre poblaciones especiales:

Insuficiencia renal / hepática:

No debe usarse en insuficiencia renal grave (ver sección Contraindicaciones).

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

No se recomienda el uso concomitante de CORELAR con los siguientes medicamentos.

Diuréticos:

El ibuprofeno puede disminuir los efectos de los diuréticos; Los diuréticos pueden aumentar el riesgo de nefrotoxicidad de los AINE en pacientes deshidratados.

Anticoagulantes:

El ibuprofeno puede aumentar los efectos de los anticoagulantes y puede aumentar el riesgo de sangrado.

Corticoesteroides:

El ibuprofeno puede aumentar el riesgo de sangrado gastrointestinal.

Óxido nítrico:

Dado que ambos medicamentos inhiben las funciones de los trombocitos, la combinación de ambos fármacos aumenta el riesgo de sangrado en teoría.

Otros AINE:

Dado que el uso de más de un AINE aumenta el riesgo de reacciones adversas, estas combinaciones deben evitarse.

Aminoglucósidos:

Dado que el ibuprofeno reduce la eliminación de aminoglucosidos, el uso concomitante aumenta el riesgo de nefrotoxicidad y ototoxicidad (ver sección Advertencias).

Incompatibilidades

CORELAR no debe mezclarse con ningún medicamento que no sea el especificado en la sección 6.6. CORELAR no debe contactarse con ninguna solución ácida, como ciertos antibióticos o diuréticos. La línea de infusión debe lavarse entre las aplicaciones de cada producto (ver Sección Precauciones especiales de eliminación).

Uso en Embarazo y lactancia:

No es aplicable debido a su indicación.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

No es aplicable debido a su indicación.

Sobredosis:

No hay un informe de sobredosis con ibuprofeno intravenoso en recién nacidos prematuros.

Sin embargo, se ha definido una sobredosis de ibuprofeno administrada a bebés y niños por vía oral. Se observó depresión del SNC, convulsiones, trastornos gastrointestinales, bradicardia, hipotensión, apnea, función renal anormal, hematuria.

Se notificó coma, acidosis metabólica e insuficiencia renal temporal con sobredosis masiva (hasta 1000 mg / kg). Todos los pacientes fueron recuperados con tratamientos convencionales. Solo se registró un caso de muerte: un bebé de 16 meses desarrolló convulsiones con apnea y neumonía por aspiración fatal después de una sobredosis de 469 mg / kg.

El tratamiento de sobredosis de ibuprofeno es generalmente como tratamiento de apoyo.

En intoxicaciones graves, puede desarrollarse acidosis metabólica.

Propiedades farmacodinámicas:

Grupo farmacoterapéutico: otras preparaciones cardíacas

Código ATC: C01EB16

El ibuprofeno es un AINE con actividad antiinflamatoria, analgésica y antipirética. El ibuprofeno es una mezcla rasémica de enantiómeros S (+) y R (-). Los estudios *in vivo* e *in vitro* mostraron que el isómero S (+) es responsable de la actividad clínica. El ibuprofeno es un inhibidor no selectivo de la ciclooxigenasa, que reduce la síntesis de prostaglandinas.

Dado que las prostaglandinas están relacionadas con la continuación del *conducto arterioso* después del nacimiento, se cree que el principal mecanismo de acción del ibuprofeno para esta indicación se debe a este efecto.

En el ensayo de dosis-respuesta de 5 mg / ml de solución inyectable de ibuprofeno con 40 recién nacidos prematuros, la tasa de cierre del *conducto arterioso* se registró como 75% (6/8) y 33% (2/6) en bebés nacidos a los 27 años. -29 semanas de embarazo y los nacidos a las 24-26 semanas, respectivamente.

En los recién nacidos prematuros nacidos antes de las 28 semanas, el uso profiláctico de ibuprofeno 5 mg / ml solución inyectable en los primeros tres días de vida (iniciado dentro de las 6 horas posteriores al nacimiento) se asoció con un aumento en la incidencia de efectos adversos pulmonares, incluida la hemorragia pulmonar, hipertensión pulmonar, según uso curativo, insuficiencia renal e hipoxia. Por otro lado, la incidencia de hemorragia intraventricular neonatal III-IV y ligadura quirúrgica fue menor en el uso profiláctico de 5 mg / ml de solución inyectable de ibuprofeno.

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

Características generales

Absorción:

Aunque se observaron diferencias significativas en la población prematura, las concentraciones plasmáticas máximas después de la dosis de mantenimiento inicial de 10 mg / kg, así como la dosis de mantenimiento final, se midieron en 35-40 mg / L, independientemente de la gestación y la edad postnatal. Las concentraciones residuales son 10-15 mg / L 24 horas después de la última dosis de 5 mg / kg.

Las concentraciones plasmáticas del enantiómero S son más altas que las del enantiómero R. El enantiómero R muestra una rápida inversión quiral a la forma S en una proporción similar a la de los adultos (aproximadamente 60%).

Distribución:

El volumen de distribución observado es de aproximadamente 200 ml / kg (62 - 350 según diversos estudios). El volumen de la distribución central puede depender de la condición del conducto y disminuye con el cierre del conducto. Aunque es significativamente menor (95%) en comparación con el plasma adulto (99%), los estudios *in vitro* mostraron que, al igual que otros AINE, el ibuprofeno está altamente unido a la albúmina plasmática. En el suero infantil neonatal, el ibuprofeno compite con la bilirrubina para unirse a la albúmina, lo que resulta en un aumento de las fracciones de bilirrubina libre en el suero a altas concentraciones de ibuprofeno.

Biotransformación:

El ibuprofeno se metaboliza en el hígado.

Eliminación:

La vida media de eliminación es de aproximadamente 30 horas (16-43 horas). La tasa de eliminación es aparentemente menor en comparación con los niños mayores y los adultos. El aclaramiento de ambos enantiómeros aumenta con la edad de gestación (al menos entre 24 y 28 semanas).

Linealidad / No linealidad:

No hay datos disponibles.

Relaciones farmacocinéticas / farmacodinámicas:

El ibuprofeno reduce significativamente las concentraciones de prostaglandinas y metabolitos plasmáticos, especialmente PGE2 y plasma 6-ceto-PGF-1-alfa, en recién nacidos prematuros. Se mantuvieron niveles bajos durante hasta 72 horas en recién nacidos que recibieron 3 dosis de ibuprofeno, además se observaron elevaciones después de 72 horas de administración de dosis única de ibuprofeno.

Datos preclínicos de seguridad

No hay datos de seguridad clínica distintos a los proporcionados en otras secciones de la ficha técnica. No existen estudios que no sean estudios de toxicidad aguda realizados con ibuprofeno 5 mg / ml solución inyectable en animales jóvenes.

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

Al igual que con todos los productos parenterales, las ampollas CORELAR deben inspeccionarse visualmente para verificar la integridad de las partículas y los envases antes de su uso.

Cada ampolla es para un solo uso.

Como la clorhexidina no es compatible con la solución CORELAR, no debe usarse para desinfectar el cuello de la ampolla. Por lo tanto, se recomienda 60% de etanol o 70% de alcohol isopropílico para hacer que la ampolla sea aséptica antes de su uso.

Al desinfectar el cuello de la ampolla con un antiséptico, la ampolla no debe abrirse hasta que se haya secado por completo para evitar cualquier interacción con la solución CORELAR.

El volumen requerido para ser administrado al bebé debe calcularse de acuerdo con el peso corporal y preferiblemente inyectarse como una infusión intravenosa corta de 15 minutos sin dilución. Al ajustar el volumen de inyección, solo se deben utilizar soluciones de cloruro de sodio al 0,9% o dextrosa al 5%.

El volumen diario de líquido administrado debe tenerse en cuenta al calcular el volumen total de solución que se inyectará a los bebés prematuros. En el primer día de vida, 80 ml / kg / día generalmente deben considerarse el volumen máximo; esto aumenta gradualmente hasta un máximo de 180 ml / kg de peso al nacer / día en las siguientes 1-2 semanas (aproximadamente 20 ml /

Antes y después de usar CORELAR, debe evitarse el contacto con cualquier solución ácida, la línea de infusión debe lavarse con 1,5-2 ml de cloruro de sodio al 0,9% o solución de dextrosa al 5% durante 15 minutos.

Después de abrir la ampolla, la porción no utilizada debe desecharse.

Las sustancias no utilizadas o de desecho deben eliminarse de acuerdo con el "Reglamento de control de residuos médicos" y el "Reglamento de control de residuos de envases y embalajes".

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 27 de febrero de 2020.