

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ibuprofeno Farmalider 400 mg concentrado para solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 ml del concentrado contiene 100 mg de ibuprofeno.

Cada vial de 4 ml contiene 400 mg de ibuprofeno.

Excipientes con efecto conocido:

Cada ml de concentrado contiene 0,975 mg de sodio (3,90 mg/ vial).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión.

Solución transparente e incolora o amarillo pálido y libre de partículas.

pH: 7,6 - 8,0.

Osmolaridad: 327 - 436 mOsm/L.

4. DATOS CLÍNICOS

.

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento sintomático a corto plazo del dolor agudo moderado y tratamiento de la fiebre, cuando la administración oral es inapropiada

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Adultos

La dosis recomendada es 400 mg de ibuprofeno cada 6-8 horas.

La dosis diaria recomendada es de 1.200-1.600 mg en dosis múltiples. No debe excederse la dosis máxima diaria de 2.400 mg en dosis múltiples.

Debe utilizarse la dosis eficaz más baja y durante el menor tiempo posible según las necesidades de cada paciente. Después de observar la respuesta inicial al tratamiento, la dosis y la frecuencia de administración deben ajustarse según las necesidades de cada paciente.

Debe mantenerse una hidratación adecuada del paciente para minimizar el riesgo de posibles reacciones adversas a nivel renal.

Este medicamento está indicado para su uso a corto plazo y la duración del tratamiento debe limitarse al periodo sintomático agudo mientras la vía de administración oral no se halle disponible. Los pacientes deben adoptar un tratamiento analgésico por vía oral cuando éste sea posible.

Población pediátrica

Este medicamento no debe emplearse en niños y adolescentes. Ibuprofeno Farmalider no ha sido estudiado en niños ni en adolescentes. Por lo tanto, la seguridad y eficacia no han sido establecidas.

Pacientes de edad avanzada

La farmacocinética del ibuprofeno no se altera en los pacientes de edad avanzada, por lo que no se considera necesario modificar la dosis ni la frecuencia de administración. Sin embargo, al igual que con otros AINEs, deben adoptarse precauciones en el tratamiento de estos pacientes, que por lo general son más propensos a los efectos adversos, y que tienen más probabilidad de presentar más alteraciones de la función renal, cardiovascular o hepática y de recibir medicación concomitante. En concreto, se recomienda emplear la dosis eficaz más baja en estos pacientes. Sólo tras comprobar que existe una buena tolerancia, podrá aumentarse la dosis hasta alcanzar la establecida en la población general (ver sección 4.4.).

Insuficiencia renal

Conviene adoptar precauciones cuando se utilizan AINEs en pacientes con insuficiencia renal. En pacientes con disfunción renal leve o moderada debe reducirse la dosis inicial. No se debe utilizar este medicamento en pacientes con insuficiencia renal grave (ver sección 4.3.).

Insuficiencia hepática

Aunque no se han observado diferencias en el perfil farmacocinético de ibuprofeno en pacientes con insuficiencia hepática, se aconseja adoptar precauciones con el uso de AINEs en este tipo de pacientes. Los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada deben iniciar el tratamiento con dosis reducidas y ser cuidadosamente vigilados. No se debe utilizar ibuprofeno en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.3.).

Forma de administración

Para la administración intravenosa.

Diluir previamente. El concentrado no debe administrarse directamente sin diluir (ver sección 4.4).

El contenido de un vial (4 ml, 400 mg de ibuprofeno) debe ser diluido en un volumen de 100 ml de solución de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%), suero glucosalino 50 mg/ml glucosa (5%) 3 mg/ml NaCl (0,3%) o solución lactato de Ringer.

La solución diluida se debe administrar mediante perfusión intravenosa durante 30 minutos. Inspeccionar la solución antes de su uso para asegurar que es límpida e incolora. Debe desecharse si se observan partículas en suspensión o cambios en la coloración.

Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo, a otros AINEs o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.;
- Historial de broncoespasmo, asma, rinitis, angioedema o urticaria asociada con el consumo de ácido acetilsalicílico u otros antiinflamatorios no esteroideos (AINEs);
- Trastornos de la coagulación;
- Úlcera péptica y/o hemorragias gastrointestinales activas o recurrentes (dos o más episodios de ulceración o sangrado);
- Historial de sangrado o perforación gastrointestinal relacionada con tratamiento previo con AINEs;
- Hemorragia cerebrovascular u otras hemorragias activas;

- Insuficiencia hepática o renal graves;
- Insuficiencia cardíaca grave (clase IV de la NYHA);
- Deshidratación grave (causada por vómitos, diarrea o toma insuficiente de líquidos);
- Embarazo, en el último trimestre (ver sección 4.6)
-

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Riesgos gastrointestinales:

Hemorragias gastrointestinales, úlceras y perforaciones: Durante el tratamiento con anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs) entre los que se encuentra ibuprofeno, 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 previos 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 (ver sección 4.3), y en los pacientes de edad avanzada. Estos pacientes deben comenzar el tratamiento con la dosis menor 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 (ver a continuación y sección 4.5).

Se debe advertir a los pacientes con antecedentes de toxicidad gastrointestinal, y en especial a los pacientes de edad avanzada, que comuniquen inmediatamente al médico cualquier síntoma abdominal infrecuente (especialmente los del sangrado gastrointestinal) durante el tratamiento y en particular en los estadios iniciales.

Se debe recomendar una precaución especial a aquellos pacientes que reciben tratamientos concomitantes que podrían elevar el riesgo de úlcera o sangrado gastrointestinal como los, anticoagulantes orales del tipo dicumarínicos, o los medicamentos antiagregantes plaquetarios del tipo ácido acetilsalicílico (ver sección 4.5). Asimismo, se debe mantener cierta precaución en la administración concomitante de corticoides orales y de antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS).

Si se produjera una hemorragia gastrointestinal o una úlcera en pacientes en tratamiento con Ibuprofeno, el tratamiento debe suspenderse inmediatamente (ver sección 4.3).

Los AINEs deben administrarse con precaución en pacientes con antecedentes de colitis ulcerosa, o de enfermedad de Crohn, pues podrían exacerbar dicha patología (ver sección 4.8).

Riesgos cardiovasculares y cerebrovasculares:

Se debe tener una precaución especial en pacientes con antecedentes de hipertensión y/o insuficiencia cardíaca, ya que se ha notificado retención de líquidos y edema en asociación con el tratamiento con AINEs.

Estudios clínicos sugieren que el uso de ibuprofeno, especialmente en dosis altas (2400 mg/día) puede estar asociado a un pequeño aumento del riesgo de acontecimientos trombóticos arteriales (por ejemplo, infarto de miocardio o ictus). En general, los estudios epidemiológicos no sugieren que el ibuprofeno a dosis bajas (p. ej., ≤ 1200 mg/día) esté asociado a un aumento del riesgo de acontecimientos trombóticos arteriales.

Los pacientes con hipertensión no controlada, insuficiencia cardíaca congestiva (II-III de NYHA), cardiopatía isquémica establecida, arteriopatía periférica y/o enfermedad cerebrovascular solo se deben tratar con ibuprofeno después de una cuidadosa valoración y se deben evitar las dosis altas (2400 mg/día)

También se debe aplicar una cuidadosa valoración antes de iniciar el tratamiento a largo plazo de pacientes con factores de riesgo de acontecimientos cardiovasculares (p. ej. Hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, tabaquismo), en especial si se necesitan dosis elevadas de ibuprofeno (2400 mg/día).

Se han notificado casos de síndrome de Kounis en pacientes tratados con Ibuprofeno Farmalider. El síndrome de Kounis se ha definido como los síntomas cardiovasculares secundarios a una reacción alérgica o de hipersensibilidad asociada a la constricción de las arterias coronarias y que puede desembocar en un infarto de miocardio

Reacciones cutáneas adversas graves (RCAG)

Se han notificado reacciones cutáneas adversas graves (RCAG),, incluidos la dermatitis exfoliativa, el eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson (SJS), la necrolisis epidérmica tóxica (NET), la reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome DRESS) y la pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA), que pueden poner en peligro la vida o ser mortales, en relación con el uso de ibuprofeno (ver sección 4.8).

La mayoría de estas reacciones se produjeron durante el primer mes de tratamiento.

Si aparecen signos y síntomas indicativos de estas reacciones se debe retirar inmediatamente el ibuprofeno y considerar un tratamiento alternativo (según proceda).

Como ocurre con otros AINEs, también pueden producirse reacciones alérgicas, tales como reacciones anafilácticas/anafilactoides, sin exposición previa al fármaco.

Ibuprofeno debe ser utilizado con precaución en pacientes con enfermedad hepática o renal y especialmente durante el tratamiento simultáneo con diuréticos, ya que debe tenerse en cuenta que la inhibición de prostaglandinas puede producir retención de líquidos y deterioro de la función renal. En caso de ser administrado en estos pacientes, la dosis de ibuprofeno debe mantenerse lo más baja posible, y vigilar regularmente la función renal.

Los AINEs pueden enmascarar los síntomas de las infecciones.

Debe emplearse también con precaución en pacientes que sufren o han sufrido asma bronquial, ya que los AINEs pueden inducir broncoespasmo en este tipo de pacientes (ver sección 4.3).

Como ocurre con otros AINEs, el ibuprofeno puede producir aumentos transitorios leves de algunos parámetros hepáticos, así como aumentos significativos de la SGOT y la SGPT. En caso de producirse un aumento importante de estos parámetros, debe suspenderse el tratamiento (ver secciones 4.2. y 4.3).

Al igual que sucede con otros AINEs, el ibuprofeno puede inhibir de forma reversible la agregación y la función plaquetaria, y prolongar el tiempo de hemorragia. Se recomienda precaución cuando se administre ibuprofeno concomitantemente con anticoagulantes orales.

Se debe evitar la administración concomitante de Ibuprofeno (arginina) Farmalid con otros AINEs, incluyendo los inhibidores selectivos de la ciclo-oxigenasa-2 (Coxib).

Las reacciones adversas pueden reducirse si se utiliza la menor dosis eficaz durante el menor tiempo posible para controlar los síntomas (ver sección 4.2 y riesgos gastrointestinal y cardiovasculares a continuación).

Enmascaramiento de los síntomas de infecciones subyacentes

Ibuprofeno Farmalider puede enmascarar los síntomas de una infección, lo que puede retrasar el inicio del tratamiento adecuado y, por tanto, empeorar el desenlace de la infección. Esto se ha observado en la neumonía bacteriana extrahospitalaria y en las complicaciones bacterianas de la varicela. Cuando se administre ibuprofeno Farmalider para aliviar la fiebre o el dolor relacionados con una infección, se recomienda vigilar la infección. En entorno no hospitalarios, el paciente debe consultar a un médico si los síntomas persisten o empeoran.

Uso en población de edad avanzada: los pacientes de edad avanzada sufren una mayor incidencia de reacciones adversas a los AINEs, y concretamente hemorragias y perforación gastrointestinales, que pueden ser mortales (ver sección 4.2).

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

Población pediátrica

Existe riesgo de insuficiencia renal en niños y adolescentes deshidratados.

Interferencias con pruebas analíticas

- 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.

Advertencias sobre excipientes

Este medicamento puede ser perjudicial para personas con fenilcetonuria porque contiene aspartamo, que es una fuente de fenilalanina.

Este medicamento contiene sacarosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, malabsorción de glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Ibuprofeno (como otros AINEs) debe tomarse con precaución con los siguientes medicamentos:

Otros AINEs, incluyendo salicilatos

La administración concomitante de varios AINEs puede incrementar el riesgo de úlcera gastrointestinal y hemorragia debido a un efecto sinérgico. Debe evitarse el uso concomitante de ibuprofeno con otros AINEs (ver sección 4.4).

Diuréticos, IECAs, beta-bloqueantes y antagonistas de la angiotensina II

Los AINEs pueden disminuir el efecto de los diuréticos y otros antihipertensivos. En algunos pacientes con la función renal comprometida (por ejemplo, pacientes deshidratados o pacientes de edad avanzada con la función renal alterada) la co-administración de un IECA, beta-bloqueante o antagonista de la angiotensina II y agentes que inhiben la ciclooxigenasa, pueden conducir a un mayor deterioro de la función renal, incluyendo posible insuficiencia renal aguda, que normalmente es reversible. Por tanto, la combinación debe administrarse con precaución, especialmente en los pacientes de edad avanzada. Los pacientes deben estar adecuadamente hidratados y debe monitorizarse la función renal tanto al inicio como periódicamente durante la terapia concomitante.

La administración concomitante de Ibuprofeno Farmalider y diuréticos ahorradores de potasio pueden conducir a hiperkalemia.

Corticoesteroides

Aumentan el riesgo de úlcera o hemorragia gastrointestinal (ver sección 4.4). Los AINEs no deben combinarse con ticlopidina debido al riesgo de un efecto aditivo de la inhibición de la función plaquetaria.

Agentes antiplaquetarios e Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS)

Aumentan el riesgo de sangrado gastrointestinal (ver sección 4.4). Los AINEs no deben combinarse con ticlopidina debido al riesgo de un efecto aditivo en la inhibición de la función plaquetaria.

Ácido acetilsalicílico a bajas dosis

Datos experimentales sugieren que el ibuprofeno puede inhibir el efecto de dosis bajas de ácido acetilsalicílico sobre la agregación plaquetaria. Sin embargo, las limitaciones de estos datos y las incertidumbres debidas a la extrapolación de los resultados *ex vivo* a la situación clínica, implica que no se puedan establecer conclusiones firmes en el uso regular de ibuprofeno y no se esperan efectos clínicamente significativos en el uso ocasional de ibuprofeno (ver sección 5.1).

Metotrexato

La administración de Ibuprofeno Farmalider dentro de las 24 horas antes o después de la administración de metotrexato puede conducir a concentraciones elevadas de metotrexato y a un incremento en sus efectos tóxicos. Por ello, deberá evitarse el empleo de ibuprofeno en pacientes que reciban tratamiento con metotrexato a dosis elevadas.

Hidantoínas y sulfamidas

Los efectos tóxicos de estas sustancias podrían verse aumentados.

Ciclosporina

El riesgo de daño renal por ciclosporina aumenta con el uso concomitante de ciertos antiinflamatorios no esteroideos. Esto es igualmente aplicable en caso de uso concomitante de ibuprofeno y ciclosporina.

Anticoagulantes

Los AINEs pueden potenciar el efecto de los anticoagulantes como la warfarina (ver sección 4.4).

Litio

Los AINEs pueden incrementar los niveles plasmáticos de litio, posiblemente por reducción de su aclaramiento renal. Deberá evitarse su administración conjunta, a menos que se monitoricen los niveles de litio. Debe considerarse la posibilidad de reducir la dosis de litio.

Digoxina

Los AINEs pueden exacerbar la insuficiencia cardíaca, reducir la tasa de filtración glomerular y aumentar los niveles de los glucósidos cardíacos. Los AINES pueden elevar los niveles plasmáticos de digoxina, aumentando así el riesgo de toxicidad por digoxina.

Fenitoína

Durante el tratamiento simultáneo con ibuprofeno podrían verse aumentados los niveles plasmáticos de fenitoína y por lo tanto el riesgo de toxicidad podría incrementarse.

Sulfonilureas

Ensayos clínicos han mostrado interacciones entre antiinflamatorios no esteroideos y antidiabéticos (sulfonilureas). Aunque las interacciones entre ibuprofeno y sulfonilureas no han sido descritas hasta el momento, se recomienda un control de los valores de glucosa en sangre cuando se usan concomitantemente.

Tacrolimus

El riesgo de nefrotoxicidad es mayor cuando estos dos medicamentos se usan de forma concomitante.

Zidovudina

Hay evidencias de un aumento del riesgo de hemartrosis y hematomas en pacientes VIH positivos hemofílicos que toman zidovudina e ibuprofeno concomitantemente.

Probenecid y sulfinpirazona

Medicamentos que contienen probenecid y sulfinpirazona pueden retrasar la excreción de ibuprofeno.

Antibióticos quinolonas

Datos en animales indican que los AINEs pueden aumentar el riesgo de convulsiones asociados a quinolonas. Los pacientes que toman AINEs y quinolonas pueden tener un aumento del riesgo de desarrollar convulsiones.

Inhibidores de CYP2C9

La administración concomitante de ibuprofeno con inhibidores de CYP2C9 puede aumentar la exposición a ibuprofeno (sustrato de CYP2C9). En un estudio con voriconazol y fluconazol (inhibidores de CYP2C9) se ha observado un aumento de la exposición del 80% al 100% de S (+)-ibuprofeno. Se debe considerar la reducción de la dosis de ibuprofeno cuando se administra junto con potentes inhibidores de CYP2C9, especialmente cuando se dan dosis altas de ibuprofeno junto con voriconazol y fluconazol.

Mifepristona

Los AINEs no deben administrarse en los 8-12 días posteriores a la administración de la mifepristona ya que estos pueden reducir los efectos de la misma.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

La inhibición de la síntesis de prostaglandinas puede afectar negativamente al embarazo y/o al desarrollo embrio/fetal. Datos de estudios epidemiológicos sugieren un aumento del riesgo de aborto espontáneo, de malformación cardíaca y gastrosquisis después del uso de inhibidores de la síntesis de prostaglandinas en épocas tempranas del embarazo. Se cree que el riesgo aumenta con la dosis y la duración del tratamiento.

En animales, se ha observado que la administración de inhibidores de la síntesis de prostaglandinas aumenta la pérdida pre y post- implantación y la mortalidad fetal.

Además, incrementa la incidencia de varias malformaciones, incluyendo la cardiovascular, en animales a los que se les administró un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas durante el período organogénico. Sección 5.3.

A partir de la semana 20 de embarazo, el uso de Ibuprofeno Farmalider puede provocar oligohidramnios como resultado de una disfunción renal fetal. Esto puede ocurrir poco después del inicio del tratamiento y habitualmente es reversible mediante la interrupción de este. Además, se han notificado casos de constricción del conducto arterioso tras el tratamiento en el segundo trimestre, la mayoría de los cuales se resolvieron tras el cese del tratamiento. Por lo tanto, durante el primer y segundo trimestre del embarazo, no se debe administrar Ibuprofeno Farmalider a menos que sea claramente necesario. Si Ibuprofeno Farmalider se usa en mujeres que desean quedarse embarazadas o durante el primer o el segundo trimestre del embarazo, la dosis debe ser lo más baja posible y el tratamiento lo más corto posible. Se debe considerar llevar a cabo un control prenatal de oligohidramnios y de constricción del conducto arterioso después de la exposición a Ibuprofeno Farmalider durante varios días desde la semana gestacional 20 en adelante. El tratamiento con Ibuprofeno Farmalider deberá interrumpirse en caso de encontrarse oligohidramnios o constricción del conducto arterioso.

Durante el tercer trimestre del embarazo, todos los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas:

pueden exponer al feto a:

- toxicidad cardiopulmonar (constricción /con cierre prematuro del conducto arterioso e hipertensión pulmonar);

- disfunción renal (véase más arriba);

a la madre y recién nacido, al final del embarazo

a:

- posible prolongación del tiempo de sangrado, un efecto antiagregante que puede producirse incluso a dosis muy bajas.
- inhibición de las contracciones uterinas que da lugar a un parto retrasado o prolongado.

En consecuencia, Ibuprofeno Farmalider está contraindicado durante el tercer trimestre de embarazo (ver secciones 4.3 y 5.3).

Lactancia

A pesar de que las concentraciones de ibuprofeno que se alcanzan en la leche materna son inapreciables y no son de esperar efectos indeseables en el lactante, no se recomienda el uso de ibuprofeno durante la lactancia debido al riesgo potencial de inhibir la síntesis de prostaglandinas en el neonato.

Fertilidad

El uso de este medicamento puede alterar de forma reversible la fertilidad femenina y no se recomienda en mujeres que están intentando concebir. En mujeres con dificultades para concebir o que están siendo sometidas a una investigación de fertilidad, se debe considerar la suspensión del tratamiento.

Embarazo

.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

En tratamientos cortos o puntuales no son necesarias precauciones especiales. Sin embargo, la aparición de efectos adversos, tales como fatiga y vértigo pueden perjudicar la capacidad de reacción y la habilidad para conducir vehículos y/o usar máquinas puede verse reducida. Esto es especialmente importante cuando se combina con alcohol.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas que se observan con mayor frecuencia son de naturaleza gastrointestinal. Pueden producirse úlceras pépticas, perforación o hemorragia gastrointestinal, en algunos casos mortales, especialmente en los pacientes de edad avanzada (ver sección 4.4). También se han notificado náuseas, vómitos, diarrea, flatulencia, constipación, dispepsia, dolor abdominal, melena, hematemesis, estomatitis ulcerosa, exacerbación de colitis y enfermedad de Crohn (ver sección 4.4). Se ha observado menos frecuentemente la aparición de gastritis.

Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: dispepsia, diarrea.

Frecuentes: náuseas, vómitos, dolor abdominal.

Poco frecuentes: hemorragias y úlceras gastrointestinales, estomatitis ulcerosa.

Raras: perforación gastrointestinal, flatulencia, estreñimiento, esofagitis, estenosis esofágica, exacerbación de enfermedad diverticular, colitis hemorrágica inespecífica, colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn.

Si se produjera hemorragia gastrointestinal, podría ser causa de anemia y de hematemesis.

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuentes: erupción cutánea.

Poco frecuentes: urticaria, prurito, púrpura (incluida la púrpura alérgica), angioedema, rinitis, broncoespasmo.

Raras: reacción anafiláctica.

Muy raras: eritema multiforme, necrólisis epidérmica, lupus eritematoso sistémico, alopecia, reacciones de fotosensibilidad, reacciones cutáneas graves como el síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica aguda (síndrome Lyell) y vasculitis alérgica.

En la mayor parte de los casos en los que se ha comunicado meningitis aséptica con ibuprofeno, el paciente sufría alguna forma de enfermedad autoinmunitaria (como lupus eritematoso sistémico u otras enfermedades del colágeno) lo que suponía un factor de riesgo. En caso de reacción de hipersensibilidad generalizada grave puede aparecer hinchazón de cara, lengua y laringe, broncoespasmo, asma, taquicardia, hipotensión y shock. Reacciones ampollas incluyendo el Síndrome de Stevens Johnson y la Necrosis Epidérmica Tóxica.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuencia no conocida: reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome DRESS).

Pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA). Reacciones de fotosensibilidad.

Muy raros: Reacciones cutáneas adversas graves (RCAG) (incluido el eritema multiforme, la dermatitis exfoliativa, el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica)

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: fatiga o somnolencia, cefalea, mareo, vértigo.

Poco frecuentes: insomnio, ansiedad, intranquilidad, alteraciones visuales, tinnitus.

Raras: reacción psicótica, nerviosismo, irritabilidad, depresión, confusión o desorientación, ambliopía tóxica reversible, trastornos auditivos.

Muy raras: meningitis aséptica (ver Trastornos del sistema inmunológico).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Puede prolongarse el tiempo de sangrado. Los raros casos observados de trastornos hematológicos corresponden a trombocitopenia, leucopenia, granulocitopenia, pancitopenia, agranulocitosis, anemia aplásica o anemia hemolítica.

Trastornos cardiovasculares

Parece existir una mayor predisposición por parte de los pacientes con hipertensión o trastornos renales a sufrir retención hídrica.

Podría aparecer hipertensión o insuficiencia cardíaca (especialmente en pacientes de edad avanzada).

Se han notificado edema, hipertensión arterial e insuficiencia cardíaca en asociación con el tratamiento con AINE.

Estudios clínicos 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 (por ejemplo, infarto de miocardio o ictus) (ver sección 4.4).

Frecuencia no conocida: Síndrome de Kounis

Trastornos renales y urinarios

En base a la experiencia con los AINE en general, no pueden excluirse casos de nefritis intersticial, síndrome nefrótico e insuficiencia renal.

Trastornos hepatobiliares

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

Raras: lesión hepática.

Infecciones e infestaciones

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

Síntomas de sobredosis:

Pueden aparecer alteraciones a nivel central tales como dolor de cabeza, mareos, pérdida del conocimiento (también convulsiones mioclónicas en niños), así como dolor abdominal, náuseas y vómitos. También puede aparecer sangrado gastrointestinal, alteraciones de la función hepática y renal, hipotensión, depresión respiratoria y cianosis.

Se establece que estos mismos síntomas de sobredosis se pueden desarrollar en los niños.

En caso de intoxicación grave, se puede producir acidosis metabólica.

Medidas terapéuticas en caso de sobredosis

No existe un antídoto específico.

Los posibles tratamientos de la intoxicación se llevan a cabo según el grado, nivel y síntomas clínicos de acuerdo a las medidas habituales de cuidados intensivos.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: *Derivados del ácido propiónico; ibuprofeno*, código ATC: M01AE01

Ibuprofeno es un antiinflamatorio no esteroideo que en los modelos inflamatorios de experimentación animal ha demostrado ser efectivo, vía inhibición de la síntesis de prostaglandinas. En humanos, el ibuprofeno tiene un efecto antipirético y reduce el dolor e hinchazón relacionados con la inflamación. Además, ibuprofeno inhibe reversiblemente la agregación plaquetaria inducida por ADP y colágeno. Datos experimentales sugieren que el ibuprofeno puede inhibir el efecto de dosis bajas de ácido acetilsalicílico sobre la agregación plaquetaria cuando son utilizados concomitantemente. En un estudio se administró una dosis única de ibuprofeno 400 mg dentro de las 8 horas antes o 30 minutos después de una dosis de 81 mg de ácido acetilsalicílico de liberación inmediata y se observó una disminución del efecto del ácido acetilsalicílico en la formación de tromboxano o agregación plaquetaria. Aunque existe cierta incertidumbre sobre la extrapolación de estos datos a la situación clínica, no se puede descartar la posibilidad de que el uso periódico y prolongado de ibuprofeno pueda reducir el efecto cardioprotector de las dosis bajas de ácido acetilsalicílico. No se considera probable que el uso ocasional de ibuprofeno pueda provocar efectos importantes desde el punto de vista clínico (ver sección 4.5).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Este medicamento se administra por vía intravenosa, por lo que no existe un proceso de absorción, y la biodisponibilidad del ibuprofeno es total.

Tras la administración intravenosa de ibuprofeno en humanos, la concentración máxima (C_{máx}) del enantiómero (*S*) (activo) y el enantiómero (*R*) se obtiene aproximadamente a los 40 minutos con un tiempo de perfusión de 30 minutos.

Distribución

El volumen de distribución estimado es de 0,11-0,21 l/kg.

Ibuprofeno se une ampliamente a las proteínas plasmáticas, principalmente la albúmina.

Biotransformación

Ibuprofeno sufre metabolización hepática (hidroxilación, carboxilación), en dos metabolitos inactivos que, conjuntamente con el ibuprofeno no metabolizado, se excretan por vía renal (90%), y en parte a través de la bilis, como tales o como conjugados.

Eliminación

La excreción renal es rápida y total. La vida media de eliminación en individuos sanos y aquellos con enfermedades del hígado y del riñón es de 1,8 a 3,5 horas. La unión a proteínas plasmáticas es de alrededor del 99 %.

Linealidad/No linealidad

Tras la administración única de ibuprofeno (en un intervalo de 200-800 mg), ibuprofeno muestra una linealidad en el área bajo la curva de concentración plasmática respecto al tiempo.

Relaciones farmacocinéticas/farmacodinámicas

Existe una correlación entre las concentraciones plasmáticas de ibuprofeno, sus propiedades farmacodinámicas y el perfil de seguridad global. Tras la administración intravenosa y oral, la farmacocinética de ibuprofeno es estereoselectiva.

El mecanismo de acción y la farmacología de ibuprofeno administrado por vía intravenosa no difiere del mecanismo del ibuprofeno administrado por vía oral.

Insuficiencia renal

En el caso de pacientes que padezcan una insuficiencia renal leve, se ha notificado un aumento de la concentración de (S)-ibuprofeno libre, unos valores superiores del AUC del (S)-ibuprofeno y un aumento de los cocientes del AUC de los enantiómeros (S/R), en comparación de los controles sanos.

En pacientes con una nefropatía terminal y sometidos a diálisis, la fracción libre media de ibuprofeno fue de alrededor del 3 %, en comparación con aproximadamente el 1 % de los voluntarios sanos. La insuficiencia renal grave puede conducir a una acumulación de los metabolitos de ibuprofeno. Se desconoce la relevancia de este efecto. Los metabolitos se pueden eliminar mediante hemodiálisis (ver secciones 4.3 y 4.4).

Insuficiencia hepática

En pacientes cirróticos con una insuficiencia hepática moderada (puntuación de 6-10 en la escala de Child Pugh) que fueron tratados con un ibuprofeno racémico, se observó una prolongación de la semivida dos veces superior y el cociente del AUC de los enantiómeros (S/R) fue significativamente inferior, en comparación con los controles sanos, lo que sugiere una merma de la inversión metabólica del (R)-ibuprofeno en el enantiómero (S) activo (ver secciones 4.3 y 4.4).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

La toxicidad crónica y subcrónica de ibuprofeno en animales de ensayo se percibió en forma de lesiones y úlceras en el tracto gastrointestinal principalmente. Los estudios *in vitro* e *in vivo* no mostraron evidencias clínicamente relevantes sobre el potencial mutagénico de ibuprofeno. Los estudios en ratas y ratones no mostraron efectos carcinogénicos.

Ibuprofeno produjo una inhibición de la ovulación en conejos y dificultades en la implantación en varias especies animales (conejo, rata, ratón). Estudios experimentales en rata y conejo han mostrado que ibuprofeno atraviesa la placenta. Tras la administración de dosis maternotóxicas, se dio un incremento en la incidencia de malformaciones (defectos del tabique ventricular) en la progenie de ratas.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

L- arginina
Cloruro de sodio
Ácido clorhídrico (ajuste de pH)
Hidróxido de sodio (ajuste de pH)
Agua para inyectables

6.2. Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3. Periodo de validez

36 meses.

Después de realizarse la dilución como se indica en la sección 6.6, la solución es químicamente estable durante 24 horas a 25°C.

Desde el punto de vista microbiológico, la solución preparada debe administrarse inmediatamente. De otra manera, el tiempo transcurrido y las condiciones de uso son responsabilidad de la persona que lo prepare/administre.

No refrigerar; el medicamento no debe ser almacenado entre 2-8°C.

No usar después de la fecha de caducidad indicada en el envase.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C.

Para las condiciones de conservación tras la dilución del medicamento, ver sección 6.3

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Se presenta en envases de 1 y 100 viales de vidrio incoloro tipo I de 6 ml con tapón de caucho.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Para la administración intravenosa, el contenido de un vial (4 ml) debe ser diluido en un volumen de 100 ml de solución de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%), suero glucosalino 33 mg/ml glucosa (3,3%) 3 mg/ml NaCl (0,3%) o solución lactato de Ringer 0,312% (p/v) lactato de sodio, 0,600% (p/v) cloruro de sodio, 0,040% (p/v) cloruro de potasio, 0,027% (p/v) cloruro de calcio. La solución debe diluirse asépticamente (ver sección 6.3).

La solución diluida es transparente.

Este medicamento está indicado para el uso en dosis única por lo que cualquier cantidad no utilizada debe desecharse.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

FARMALIDER S.A.

c/ La Granja 1

28108- Alcobendas- Madrid

España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Octubre 2018

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Enero 2024