

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ibuprofeno Kabi 400 mg solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada mililitro de solución contiene 4 mg de ibuprofeno.

Cada frasco de 100 ml contiene 400 mg de ibuprofeno.

Excipientes con efecto conocido:

Cada mililitro de solución contiene 3,71 mg de sodio.

Cada frasco de 100 ml contiene 371 mg de sodio.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para perfusión.

Solución para perfusión transparente e incolora.

pH: 7,2-8,0

Osmolaridad: 270-330 mOsm/Kg.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Ibuprofeno Kabi está indicado en adultos para

- el tratamiento sintomático a corto plazo del dolor moderado agudo y
- el tratamiento sintomático a corto plazo de la fiebre,

cuando desde el punto de vista clínico esté justificada la administración por vía intravenosa cuando no sean posibles otras vías de administración.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Las reacciones adversas se pueden reducir al mínimo mediante la utilización de la dosis eficaz más baja durante el período de tiempo más breve necesario para controlar los síntomas (ver sección 4.4).

Los pacientes deben cambiar al tratamiento por vía oral en cuanto sea posible.

Este medicamento está indicado únicamente en el tratamiento agudo a corto plazo y no debe emplearse durante más de 3 días.

Para reducir al mínimo el riesgo de padecer posibles reacciones adversas de tipo renal, se debe mantener una hidratación adecuada del paciente.

Adultos

La dosis recomendada es de 400 mg de ibuprofeno, cada 6-8 horas, según necesidad. La dosis máxima diaria recomendada es de 1200 mg que no se debe sobrepasar.

Poblaciones especiales

Personas de edad avanzada

Se deben extremar las precauciones, ya que esta población de pacientes suele tener una mayor

predisposición a padecer efectos adversos (ver secciones 4.4 y 4.8) y tiene una mayor probabilidad de padecer una disfunción renal, hepática y cardiovascular y de estar tomando otros medicamentos de forma simultánea. Se debe revisar el tratamiento periódicamente, y este se debe suspender si no se observa ningún beneficio o se produce una intolerancia.

Insuficiencia renal

Cuando se emplean AINE en pacientes con insuficiencia renal, se debe extremar la precaución. En el caso de pacientes con insuficiencia renal leve o moderada, la dosis inicial se debe reducir y se debe supervisar la función renal. Este medicamento está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (ver sección 4.3).

Insuficiencia hepática

Cuando se empleen AINE en esta población de pacientes, se debe extremar la precaución, aunque no se han observado diferencias en el perfil farmacocinético. Los pacientes con una insuficiencia hepática leve o moderada deben comenzar el tratamiento con dosis reducidas y se debe supervisar estrechamente a los pacientes. Este medicamento está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.3).

Población pediátrica

La seguridad y eficacia de Ibuprofeno Kabi no se ha establecido en niños ni en adolescentes. Por tanto, Ibuprofeno Kabi no se debe utilizar en niños y adolescentes.

Forma de administración

Vía intravenosa.

La solución se debe administrar mediante perfusión intravenosa durante un período de 30 minutos.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo, a otros AINE o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Antecedentes de broncoespasmo, asma, rinitis, angioedema o urticaria relacionados con la toma de ácido acetilsalicílico (AAS) u otros antiinflamatorios no esteroideos (AINE).
- Enfermedades que conlleven un aumento de la propensión a padecer hemorragias activas, como trombocitopenia.
- Antecedentes de úlcera péptica o hemorragia gastroduodenal recidivantes (pasadas o activas) (dos o más episodios de ulceración o hemorragia demostrados).
- Antecedentes de hemorragia o perforación gastrointestinal relacionadas con un tratamiento previo con AINE.
- Hemorragia cerebrovascular u otro tipo de hemorragia activa.
- Insuficiencia hepática o renal graves.
- Insuficiencia cardíaca grave (clase IV de la NYHA).
- Deshidratación grave (provocada por vómitos, diarrea o una ingesta de líquidos insuficiente).
- Último trimestre del embarazo (ver sección 4.6).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Las reacciones adversas se pueden reducir al mínimo mediante la utilización de la dosis eficaz más baja durante el período de tiempo más breve que sea necesario para controlar los síntomas (ver sección 4.8).

Se debe evitar el uso simultáneo de ibuprofeno y otros AINE, incluyendo los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (coxibes).

La frecuencia de las reacciones adversas a los AINE aumenta en la población de edad avanzada, en especial, el riesgo de hemorragia y perforación gastrointestinal, que pueden ser mortales (ver sección 4.8).

Riesgos gastrointestinales

Se han notificado casos de hemorragia, ulceración o perforación GI, que pueden ser mortales, durante el

tratamiento con todos los AINE, con la presencia o no de síntomas de alerta o antecedentes previos de acontecimientos GI graves.

El riesgo de hemorragia, ulceración o perforación GI es superior con el aumento de las dosis de los AINE en pacientes que tengan antecedentes de úlceras, en especial si están complicadas con hemorragia o perforación (ver sección 4.3), así como en la población de edad avanzada. Estos pacientes deben comenzar el tratamiento con la dosis más baja disponible. Se debe considerar el tratamiento combinado con agentes protectores (p. ej., misoprostol o inhibidores de la bomba de protones) en estos pacientes, así como en aquellos pacientes que precisen el uso simultáneo de dosis bajas de ácido acetilsalicílico (AAS) o de otros fármacos que puedan aumentar el riesgo gastrointestinal (consulte la información siguiente y la sección 4.5).

Los pacientes que presenten antecedentes de una toxicidad GI, en especial la población de edad avanzada, deben notificar cualquier síntoma abdominal inusual (especialmente, hemorragia GI) que experimenten, sobre todo en las primeras fases del tratamiento.

Debe extremarse la precaución en pacientes que estén recibiendo medicamentos de forma simultánea que puedan aumentar el riesgo de ulceración o hemorragia, como corticoesteroides orales, anticoagulante como warfarina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o antiagregantes plaquetarios como ácido acetilsalicílico (AAS) (ver sección 4.5).

Si se produce una hemorragia o una ulceración GI en pacientes que estén recibiendo ibuprofeno, el tratamiento se debe suspender (ver sección 4.3).

La administración de AINE se debe efectuar con precaución en pacientes que presenten antecedentes de enfermedades gastrointestinales (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn), ya que estos trastornos se pueden exacerbar (ver sección 4.8).

Efectos cardiovasculares y cerebrovasculares

Los estudios clínicos sugieren que el uso de ibuprofeno, en especial con dosis elevadas (2400 mg/día), podría asociarse a un pequeño aumento del riesgo de padecer acontecimientos arteriotrombóticos (por ejemplo, infarto de miocardio o ictus). En términos generales, los estudios epidemiológicos no sugieren que una dosis baja de ibuprofeno (p. ej., ≤ 1200 mg/día) esté relacionada con un aumento del riesgo de acontecimientos arteriotrombóticos.

Únicamente se debe tratar con ibuprofeno a pacientes que padezcan una hipertensión no controlada, una insuficiencia cardíaca congestiva (clase II-III de la NYHA), una cardiopatía isquémica establecida, una arteriopatía periférica o una enfermedad cerebrovascular, después de haberlo evaluado detenidamente, y se deben evitar las dosis elevadas (2400 mg/día).

También se debe efectuar una valoración cuidadosa antes de iniciar el tratamiento prolongado en pacientes que presenten factores de riesgo de acontecimientos cardiovasculares (p. ej., hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus y tabaquismo), en especial si son necesarias dosis elevadas de ibuprofeno (2400 mg/día).

Se han notificado casos de síndrome de Kounis en pacientes tratados con ibuprofeno. El síndrome de Kounis se ha definido como síntomas cardiovasculares secundarios a una reacción alérgica o de hipersensibilidad asociada con 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), que pueden poner en peligro la vida o ser mortales, como dermatitis exfoliativa, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y reacción farmacológica con Necrólisis Epidérmica Tóxica (NET) con eosinofilia y Síntomas sistémicos (síndrome DRESS) y pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA), en asociación 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).

Insuficiencia hepática o renal

Ibuprofeno se debe emplear con precaución en pacientes que presenten antecedentes de hepatopatía o nefropatía y, en especial, durante el tratamiento simultáneo con diuréticos, ya que la inhibición de prostaglandinas puede provocar retención de líquidos e insuficiencia renal. Ibuprofeno se debe administrar a estos pacientes con la dosis más baja posible, y se debe supervisar periódicamente la función renal de los pacientes.

En caso de existir deshidratación, se debe garantizar una ingesta adecuada de líquidos. Debe extremarse la precaución en pacientes deshidratados, debido por ejemplo a diarrea, ya que la deshidratación podría suponer un factor desencadenante del desarrollo de una insuficiencia renal.

El uso periódico de analgésicos, en especial cuando se combinan distintos analgésicos, puede provocar daño renal, además del riesgo de una insuficiencia renal (nefropatía analgésica). Este riesgo es más elevado en los pacientes de edad avanzada y en pacientes con insuficiencia renal, fallo cardíaco, disfunción hepática o en aquellos que estén tomando diuréticos o inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA). Después de interrumpir el tratamiento con AINE, se suele restablecer la situación del paciente previa al tratamiento.

Al igual que con otros AINE, ibuprofeno puede provocar aumentos pasajeros leves de algunos parámetros de la función hepática, así como aumentos significativos de la concentración de transaminasas. Si se produce un aumento importante de estos parámetros, el tratamiento se debe suspender (ver sección 4.3).

Reacciones anafilactoides

Como práctica habitual durante una perfusión intravenosa, se recomienda la monitorización estrecha del paciente, en especial al inicio de la perfusión, para detectar cualquier reacción anafiláctica que pueda causar el principio activo o los excipientes.

Se han observado casos muy raros de reacciones de hipersensibilidad (p. ej., choque anafiláctico). El tratamiento se debe interrumpir al primer signo de reacción de hipersensibilidad tras la administración del medicamento, y se debe instaurar el tratamiento sintomático. El personal especializado debe tomar las medidas necesarias desde el punto de vista clínico para tratar los síntomas.

Trastornos respiratorios

Es preciso extremar la precaución cuando se administre este fármaco a pacientes que padezcan o presenten antecedentes previos de asma bronquial, rinitis crónica o alergopatía, ya que se han notificado casos de broncoespasmo, urticaria o angioedema al administrar AINE a esta población de pacientes.

Efectos hemáticos

Ibuprofeno puede inhibir temporalmente la función plaquetaria de la sangre (agregación trombocítica), lo que puede provocar un aumento del tiempo de sangrado y el riesgo de hemorragia.

Únicamente se debe utilizar ibuprofeno, con precaución, en pacientes que estén recibiendo IECA para inhibir la agregación plaquetaria (ver secciones 4.5 y 5.1).

Por tanto, se debe vigilar estrechamente a los pacientes que padezcan trastornos de la coagulación o que vayan a someterse a una intervención quirúrgica. Cuando se use inmediatamente después de una cirugía mayor, se debe efectuar una supervisión médica especial.

Durante la administración prolongada de ibuprofeno se debe comprobar periódicamente los parámetros hepáticos, la función renal y los recuentos sanguíneos.

El uso de ibuprofeno en pacientes que padezcan un trastorno congénito del metabolismo de la porfirina (p. ej., porfiria intermitente aguda) debe realizarse únicamente después de haber efectuado una valoración exhaustiva del balance riesgo/beneficio.

El uso simultáneo de AINE y consumo de alcohol puede aumentar las reacciones adversas relacionadas con el principio activo, en especial las relacionadas con el tubo digestivo o el sistema nervioso central.

Debe extremarse la precaución en pacientes que padezcan determinadas enfermedades que podrían empeorar:

- En pacientes que hayan experimentado reacciones alérgicas a otras sustancias, ya que en ellos también aumenta el riesgo de reacciones de hipersensibilidad con el uso de este medicamento.
- En el caso de los pacientes que padezcan una alergia al polen, pólipos nasales o trastornos respiratorios obstructivos crónicos, ya que presentan un aumento del riesgo de padecer reacciones alérgicas, que se pueden presentar en forma de ataques de asma (también denominada asma analgésica), edema angioneurótico de Quincke o urticaria.

Meningitis aséptica

Se han notificado algunos casos de meningitis aséptica con el uso de ibuprofeno en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES). A pesar de que es más probable que se produzca en pacientes con LES y

guarde relación con las enfermedades del tejido conectivo, también se han notificado casos en algunos pacientes que no padecían ninguna enfermedad crónica subyacente. Por tanto, esto se deberá tener en cuenta cuando se administre este tratamiento (ver sección 4.8).

Enmascaramiento de los síntomas de infecciones subyacentes

Ibuprofeno 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 para aliviar la fiebre o el dolor relacionados con una infección, se recomienda vigilar la infección. En entornos no hospitalarios, el paciente debe consultar a un médico si los síntomas persisten o empeoran.

Efectos oftálmicos

Se han notificado casos de visión borrosa o disminución de la visión, escotoma y alteraciones de la visión cromática con el uso oral de ibuprofeno. Si el paciente desarrolla estos trastornos, se debe suspender la administración de ibuprofeno y derivar al paciente para someterlo a una exploración oftalmológica que incluya pruebas del campo visual y de la visión cromática.

Otros

El empleo prolongado de analgésicos puede provocar cefalea, que no debe tratarse con un aumento de la dosis del fármaco.

En casos excepcionales, la varicela puede provocar complicaciones graves de las infecciones cutáneas y de los tejidos blandos. Hasta la fecha no se puede descartar el papel que puedan desempeñar los AINE en el empeoramiento de estas infecciones. Por tanto, se recomienda evitar el uso de ibuprofeno cuando exista varicela.

Los AINE pueden enmascarar los síntomas de infecciones concurrentes.

Interferencia con las pruebas analíticas

- Tiempo de coagulación (puede prolongarse durante un día tras la interrupción del tratamiento)
- Concentración sanguínea de glucosa (puede disminuir)
- Aclaramiento de creatinina (puede disminuir)
- Hematocrito o hemoglobina (pueden disminuir)
- Concentraciones sanguíneas de nitrógeno ureico y concentración sérica de creatinina y potasio (pueden aumentar)
- En pruebas de la función hepática: aumento de los valores de transaminasas

Precauciones sobre los excipientes

Este medicamento contiene 371 mg de sodio por frasco, equivalente al 18.6 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Otros AINE, incluidos los inhibidores de la COX-2 y los salicilatos

Como consecuencia de los efectos sinérgicos, la administración simultánea de dos o más AINE puede aumentar el riesgo de úlceras y hemorragias gastrointestinales. Por tanto, se debe evitar la administración conjunta de ibuprofeno y otros AINE (ver sección 4.4).

Por lo general, no se recomienda la administración simultánea de ibuprofeno y ácido acetilsalicílico debido a la posibilidad de que se produzca un aumento de los efectos adversos.

Los datos experimentales sugieren que el ibuprofeno podría inhibir de forma competitiva el efecto de dosis bajas de ácido acetilsalicílico sobre la agregación plaquetaria cuando se administran de forma simultánea. 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 5.1).

Litio

La administración conjunta de Ibuprofeno Kabi y medicamentos que contengan litio puede aumentar la concentración sérica de litio. En general, no es necesario comprobar las concentraciones plasmáticas de litio cuando Ibuprofeno Kabi se utiliza de forma correcta (máximo durante 3 días).

Digoxina

La administración conjunta de Ibuprofeno Kabi y medicamentos que contengan digoxina puede aumentar la concentración sérica de digoxina. En general, no es necesario comprobar las concentraciones plasmáticas de litio cuando Ibuprofeno Kabi se utiliza de forma correcta (máximo durante 3 días).

Fenitoína

Las concentraciones plasmáticas de fenitoína pueden verse aumentadas con el tratamiento simultáneo con ibuprofeno. Por regla general, no se requiere un control de los niveles séricos de fenitoína cuando se utiliza correctamente Ibuprofeno Kabi (máximo durante 3 días)

Antihipertensores (diuréticos, IECA, antagonistas de los receptores adrenérgicos β y antagonistas de la angiotensina II

Los diuréticos y los IECA pueden aumentar la nefrotoxicidad de los AINE. Los AINE puede reducir el efecto de los diuréticos y de otros antihipertensores, lo que incluye los IECA y los bloqueantes de los receptores adrenérgicos β . En el caso de pacientes que presenten una función renal reducida (p. ej., pacientes deshidratados o de edad avanzada con una función renal reducida), el uso simultáneo de un IECA y antagonistas de la angiotensina II con un inhibidor de la ciclooxigenasa puede provocar un mayor deterioro de la función renal y llegar a un fallo renal agudo, que suele ser reversible. Por lo tanto, estas combinaciones únicamente se deben emplear con precaución, especialmente en los pacientes de edad avanzada. Se debe indicar a los pacientes que ingieran una cantidad de líquidos adecuada y se debe considerar la realización de una vigilancia periódica de los parámetros renales inmediatamente después de comenzar el tratamiento simultáneo.

La administración simultánea de ibuprofeno e IECA puede provocar hiperpotasemia.

Diuréticos ahorradores de potasio

El uso simultáneo puede producir hiperpotasemia (se recomienda la comprobación de la concentración sérica de potasio).

Captopril

Los estudios experimentales indican que el ibuprofeno contrarresta el efecto del captopril de aumentar la excreción de sodio.

Corticosteroides

Aumento del riesgo de ulceración o hemorragia gastrointestinales (ver sección 4.4).

Antiagregantes plaquetarios (p. ej., clopidogrel y ticlopidina) e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)

Aumento del riesgo de hemorragia gastrointestinal (ver sección 4.4). No se deben combinar los AINE con ticlopidina, dado el riesgo de un efecto aditivo de la inhibición de la función plaquetaria.

Metotrexato

Los AINE inhiben la secreción tubular del metotrexato, y se pueden producir determinadas interacciones metabólicas que tienen como resultado una disminución del aclaramiento del metotrexato. La administración de ibuprofeno en las 24 horas previas o posteriores a la administración de metotrexato puede provocar un aumento de las concentraciones del metotrexato y un aumento de su efecto tóxico. Por tanto, se debe evitar el uso simultáneo de AINE y dosis elevadas de metotrexato. Además, se debe tener en cuenta el posible riesgo de que se produzcan interacciones con el metotrexato en el tratamiento con dosis bajas, en especial en pacientes que padezcan una insuficiencia renal. Se debe controlar la función renal en el tratamiento combinado.

Ciclosporina

El riesgo de que se produzca un daño renal causado por la ciclosporina aumenta con la administración simultánea de determinados antiinflamatorios no esteroideos. Tampoco se puede descartar este efecto en una combinación de ciclosporina e ibuprofeno.

Anticoagulantes

Los AINE pueden potenciar el efecto de los anticoagulantes, como la warfarina (ver sección 4.4). En el caso de un tratamiento simultáneo, se recomienda la supervisión del estado de coagulación.

Sulfonilureas

Los AINE pueden aumentar el efecto hipoglucemiante de las sulfonilureas. En el caso de un tratamiento simultáneo, se recomienda la supervisión de las concentraciones sanguíneas de glucosa.

Tacrolimus

Riesgo elevado de nefrotoxicidad.

Zidovudina

Existen datos indicativos de un aumento del riesgo de hemartrosis y hematomas en pacientes hemofílicos VIH-positivos que han recibido un tratamiento simultáneo con zidovudina e ibuprofeno. Puede existir un aumento del riesgo de hemotoxicidad durante el uso simultáneo de zidovudina y AINE. Se recomienda efectuar recuentos sanguíneos a las 1-2 semanas de comenzar el uso simultáneo.

Probenecid y sulfinpirazona

Los medicamentos que contienen probenecid o sulfinpirazona pueden retrasar la excreción de ibuprofeno.

Quinolonas

Los datos obtenidos en los estudios llevados a cabo en animales indican que los AINE pueden aumentar el riesgo de convulsiones asociadas a las quinolonas. Los pacientes que tomen AINE y quinolonas pueden tener un riesgo mayor de padecer convulsiones.

Inhibidores de la CYP2C9

La administración simultánea de ibuprofeno e inhibidores de la CYP2C9 puede aumentar la exposición al ibuprofeno (sustrato de la CYP2C9). En un estudio llevado a cabo con voriconazol y fluconazol (inhibidores de la CYP2C9) se ha mostrado un aumento de la exposición al S(+)ibuprofeno del 80-100 % aproximadamente. Cuando se administren simultáneamente inhibidores potentes de la CYP2C9, se debe considerar reducir la dosis de ibuprofeno, en especial cuando se administren dosis elevadas de ibuprofeno con voriconazol o fluconazol.

Mifepristona

Si se emplean AINE en los 8-12 días posteriores a la administración de mifepristona, estos pueden disminuir el efecto de la mifepristona.

Alcohol

Debe evitarse el uso de ibuprofeno en personas con un consumo crónico de alcohol (14-20 bebidas/semana o más), dado el aumento del riesgo de aparición de efectos adversos GI importantes, lo que incluye hemorragia.

Aminoglucósidos

Los AINE pueden disminuir la excreción de los aminoglucósidos y aumentar su toxicidad.

Extractos de plantas

Ginkgo biloba puede potenciar el riesgo de hemorragia cuando se administra simultáneamente con AINE.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

La inhibición de la síntesis de prostaglandinas puede afectar negativamente al embarazo o al desarrollo embrionario o fetal. Los datos obtenidos en los estudios epidemiológicos sugieren un aumento del riesgo de aborto espontáneo, malformaciones cardíacas y gastrosquisis tras el uso de un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas en las etapas tempranas del embarazo. El riesgo absoluto de malformación cardiovascular aumentó de menos del 1 % a aproximadamente el 1,5 %. Se cree que el riesgo aumenta con la dosis y la duración del tratamiento.

En animales, se ha demostrado que la administración de un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas tiene como resultado un aumento de la pérdida en la fase pre y postimplantacional y de mortalidad embriofetal. Además, se ha notificado un aumento de las incidencias de distintas malformaciones en animales a los que se les administró un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas durante la organogénesis (ver sección 5.3).

A partir de la semana 20 de embarazo, el uso de ibuprofeno 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 comunicado casos de constricción del ductus arterioso después del tratamiento en el segundo trimestre, la mayoría de los cuales se resolvieron después del cese del tratamiento. Por lo tanto, no debe utilizarse ibuprofeno durante el primer y el segundo trimestre del embarazo, a no ser que la situación clínica de la mujer requiera tratamiento con ibuprofeno. Si una mujer que está intentando quedarse embarazada o que se encuentra en el primer y segundo trimestre del embarazo utiliza ibuprofeno, la dosis debe mantenerse lo más baja posible y la duración del tratamiento debe ser lo más breve posible. Deberá considerarse llevar a cabo un control prenatal en busca de indicios de oligohidramnios y constricción del ductus arterioso tras la exposición al ibuprofeno durante varios días desde la semana gestacional 20 en adelante. El tratamiento con ibuprofeno deberá interrumpirse en caso de hallarse oligohidramnios o constricción del ductus arterioso.

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

Pueden exponer al feto a:

- Toxicidad cardiopulmonar (constricción/cierre prematuro del conducto arterioso e hipertensión pulmonar).
- Disfunción renal, que puede progresar a fallo renal, acompañado de oligohidramnios (véase más arriba).

Pueden exponer a la madre y al neonato, al final del embarazo, a:

- Posible prolongación del tiempo de hemorragia, un efecto antiagregante que puede producirse incluso con dosis muy bajas.
- Inhibición de las contracciones uterinas, que puede producir retraso o prolongación del parto.

Por tanto, ibuprofeno está contraindicado durante el tercer trimestre del embarazo (ver sección 4.3).

Lactancia

Ibuprofeno y sus metabolitos pueden excretarse en la leche materna en concentraciones bajas. Hasta la fecha no se conocen efectos nocivos en los lactantes, por lo que en tratamientos de corta duración con ibuprofeno a las dosis recomendadas no sería necesario interrumpir la lactancia.

Fertilidad

Existen algunos datos que indican que los fármacos que inhiben la síntesis de cicloxigenasa y prostaglandinas puedan causar un deterioro de la fertilidad femenina, afectando a la ovulación. Este efecto es reversible tras la retirada del tratamiento.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Con el uso esporádico o a corto plazo, la influencia de Ibuprofeno Kabi sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. No obstante, la aparición de efectos adversos importantes como fatiga y vértigo pueden afectar a la capacidad de reacción, y la capacidad para conducir y manejar máquinas se puede reducir, en especial cuando se combina con alcohol.

4.8. Reacciones adversas

A la hora de evaluar los efectos adversos, se han tomado las frecuencias siguientes como referencia:

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.

Los efectos adversos observados con mayor frecuencia son de naturaleza gastrointestinal. Se pueden producir úlceras pépticas, perforación o hemorragia GI, en algunos casos, mortales, en especial, en los pacientes de edad avanzada (ver sección 4.4). Se han notificado casos de náuseas, vómitos, diarrea, flatulencia, estreñimiento, dispepsia, dolor abdominal, melena, hematemesis, estomatitis ulcerosa, exacerbación de la colitis y de la enfermedad de Crohn (ver sección 4.4) tras la administración. Se ha observado gastritis con menor frecuencia. Cabe destacar que el riesgo de padecer hemorragia gastrointestinal es dependiente del intervalo de dosis y de la duración del tratamiento.

Se han notificado casos muy raros de reacciones de hipersensibilidad graves (lo que incluye reacciones en el lugar de la perfusión y choque anafiláctico) y reacciones adversas cutáneas graves, como reacciones ampollas que incluyen síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell), eritema multiforme y alopecia.

También se han descrito casos de exacerbación de inflamaciones relacionadas con infecciones (p. ej., desarrollo de fascitis necrosante), concurrente con el uso de AINEs. Es posible que esto esté relacionado con el mecanismo de acción del AINE.

Durante una infección por el virus de la varicela se puede producir fotosensibilidad, vasculitis alérgica y, en casos excepcionales, infecciones cutáneas graves y complicaciones en los tejidos blandos (ver sección 4.4).

Se han notificado casos de edema, hipertensión e insuficiencia cardíaca, relacionados con el uso de AINE.

Los estudios clínicos sugieren que el uso de ibuprofeno, en especial con dosis elevadas (2400 mg/día), podría asociarse a un pequeño aumento del riesgo de padecer acontecimientos arteriotrombóticos (por ejemplo, infarto de miocardio o ictus) (ver sección 4.4).

Clasificación por órgano y sistema	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Muy raras	Exacerbación de inflamaciones relacionadas con infecciones (p. ej., desarrollo de fascitis necrosante), concurrente con el uso de antiinflamatorios no esteroideos. Es posible que esto esté relacionado con el mecanismo de acción del antiinflamatorio no esteroideo.
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy raras	Alteraciones en la hematopoyesis (anemia, agranulocitosis, leucocitopenia, trombocitopenia y pancitopenia). Los

		primeros síntomas son fiebre, dolor de garganta, heridas bucales superficiales, síntomas pseudogripales, lasitud grave, hemorragia nasal y hemorragia cutánea.
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Reacciones de hipersensibilidad, acompañadas de erupción cutánea y prurito, así como ataques de asma (posiblemente acompañada de una bajada de la tensión arterial).
	Muy raras	Lupus eritematoso sistémico, reacciones de hipersensibilidad graves, edema facial, hinchazón de la lengua, hinchazón de la pared interna de la laringe con constricción de las vías aéreas, respiración dificultosa, palpitaciones, hipotensión y choque potencialmente mortal.
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuentes	Ansiedad, agitación.
	Raras	Reacciones psicóticas, nerviosismo, irritabilidad, confusión o desorientación y depresión.
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Fatiga o insomnio, cefalea, mareos.
	Poco frecuentes	Insomnio, agitación, irritabilidad o cansancio.
	Muy raras	Meningitis aséptica (rigidez de cuello, cefalea, náuseas, vómitos, fiebre o confusión). Los pacientes con trastornos autoinmunitarios (LES, conjuntivopatía mixta) parecen tener una mayor predisposición.
Trastornos oculares	Poco frecuentes	Alteraciones visuales.
	Raras	Ambliopía tóxica reversible.
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuentes	Vértigo.
	Poco frecuentes	Acúfenos.
	Raras	Trastornos de la audición.
Trastornos cardíacos	Muy raras	Palpitaciones, fallo cardíaco, infarto de miocardio.
	Frecuencia no conocida	Síndrome de Kounis
Trastornos vasculares	Muy raras	Hipertensión arterial.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy raras	Asma, broncoespasmo, disnea y sibilancias.
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Pirosis, dolor abdominal, náuseas, vómitos, flatulencia, diarrea, estreñimiento y hemorragia gastrointestinal ligera que puede provocar anemia en casos excepcionales.
	Frecuentes	Úlceras gastrointestinales, que pueden ir acompañadas de hemorragia y perforación. Estomatitis ulcerosa, exacerbación de la colitis y la enfermedad de Crohn.
	Poco frecuentes	Gastritis.
	Raras	Estenosis esofágica, exacerbación de la enfermedad diverticular, colitis hemorrágica inespecífica. Si se produce hemorragia gastrointestinal, esta puede provocar anemia y hematemesis.
	Muy raras	Esofagitis, pancreatitis, formación de estenosis diafragmáticas intestinales.
Trastornos	Raras	Ictericia, disfunción hepática, daño hepático, en especial con

hepatobiliares		el tratamiento prolongado, hepatitis aguda.
	Frecuencia no conocida	Insuficiencia hepática.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Erupción cutánea.
	Poco frecuentes	Urticaria, prurito, púrpura (lo que incluye púrpura alérgica), erupción cutánea.
	Muy raras	Reacciones cutáneas adversas graves (RCAG) (incluidos eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica), Alopecia Reacciones de fotosensibilidad y vasculitis alérgica. En casos excepcionales, infecciones cutáneas graves y complicaciones de los tejidos blandos en la infección por el virus de la varicela (consulte también el apartado “Infecciones e infestaciones”).
	Frecuencia no conocida	Reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome DRESS, por sus siglas en inglés). Pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA).
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Raras	Rigidez del cuello.
Trastornos renales y urinarios	Poco frecuentes	Reducción de la excreción urinaria y formación de edemas, en especial en pacientes con hipertensión arterial o insuficiencia renal, síndrome nefrótico y nefritis intersticial, que podría ir acompañada de insuficiencia renal aguda.
	Raras	Daño del tejido renal (necrosis papilar), en especial en el tratamiento prolongado, aumento de la concentración sérica de ácido úrico en sangre.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Dolor y sensación de quemazón en el lugar de administración.
	Frecuencia no conocida	Reacciones en el lugar de inyección, como hinchazón, hematoma o sangrado.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar 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

El uso prolongado de dosis superiores a las recomendadas o una sobredosis puede provocar acidosis tubular renal e hipocalcemia.

Síntomas

Entre los síntomas de una sobredosis pueden producirse trastornos del sistema nervioso central, que incluyen cefalea, acúfenos, mareo, sensación de mareo, pérdida de la conciencia y ataxia, así como dolor abdominal, náuseas y vómitos. Además, es posible la aparición de hemorragia gastrointestinal y alteraciones funcionales del hígado y los riñones. También se pueden producir hipotensión, depresión respiratoria y cianosis.

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

Tratamiento

El tratamiento es sintomático, y no existe un antídoto específico.

Las opciones terapéuticas del tratamiento de la intoxicación vienen marcadas por la extensión, el grado y los síntomas clínicos, de acuerdo con la práctica habitual de cuidados intensivos.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antinflamatorios y antirreumáticos no esteroideos, Antinflamatorios: derivados de ácido propiónico, Ibuprofeno, código ATC: M01AE01

Mecanismo de acción

Ibuprofeno es un antiinflamatorio no esteroideo que, en los modelos inflamatorios convencionales de experimentación con animales, ha demostrado su eficacia, probablemente mediante la inhibición de la síntesis de prostaglandinas. En humanos, el ibuprofeno posee un efecto antipirético, reduce el dolor y la hinchazón de origen inflamatorio. Además, el ibuprofeno inhibe de forma irreversible la agregación plaquetaria inducida por el difosfato de adenosina (ADP) y el colágeno.

Efectos farmacodinámicos

Los datos experimentales sugieren que el ibuprofeno podría inhibir de forma competitiva el efecto de dosis bajas de ácido acetilsalicílico sobre la agregación plaquetaria cuando se administran de forma simultánea. Algunos estudios farmacodinámicos han mostrado que cuando se ingieren dosis únicas de 400 mg de ibuprofeno en las 8 h previas o en los 30 min posteriores a la administración de dosis de ácido acetilsalicílico de liberación inmediata (81 mg), se produce una disminución del efecto del ácido acetilsalicílico sobre la formación de tromboxano o la 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

Ibuprofeno Kabi 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 una velocidad 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 se metaboliza en el hígado en dos metabolitos inactivos que, conjuntamente con el ibuprofeno no metabolizado, se excretan por vía renal como tales o como conjugados.

Tras la administración oral, ibuprofeno ya se absorbe parcialmente en el estómago y, posteriormente, por completo en el intestino delgado. Después de la metabolización hepática (hidroxilación y carboxilación), los metabolitos inactivos desde el punto de vista farmacológico se eliminan por completo principalmente a través de la vía renal (90%) y en parte a través de la bilis.

Eliminación

La excreción renal es rápida y total. La semivida de eliminación es de 2 horas aproximadamente.

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 (AUC) 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 del ibuprofeno administrado por vía intravenosa no difiere del mecanismo del ibuprofeno administrado por vía oral.

Poblaciones especiales

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 subcrónica y crónica del ibuprofeno en los ensayos preclínicos llevados a cabo en animales se produjo principalmente en forma de lesiones y úlceras en el tubo digestivo. Los estudios *in vitro* e *in vivo* no aportaron datos clínicamente significativos en cuanto al potencial mutágeno del ibuprofeno. En los estudios realizados con ratas y ratones no se encontraron indicios de efectos carcinógenos del ibuprofeno.

Ibuprofeno provocó una inhibición de la ovulación en conejos y afectó a la implantación en distintas especies de animales (conejo, rata y ratón). Los estudios experimentales llevados a cabo en ratas y conejos han mostrado que el ibuprofeno atraviesa la placenta. Tras la administración de dosis maternotóxicas, se produjo un aumento de la incidencia de malformaciones (defectos del tabique ventricular) en las camadas de ratas.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Fosfato de disodio dodecahidrato,
Ácido clorhídrico (ajuste de pH),
Cloruro de sodio,
Dihidrógeno fosfato de sodio dihidrato,
Hidróxido de sodio (ajuste de pH),

Agua para preparaciones inyectables.

6.2. Incompatibilidades

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

6.3. Periodo de validez

30 meses.

Desde un punto de vista microbiológico, el producto se debe utilizar inmediatamente después de su apertura. Si no se utiliza inmediatamente, el tiempo de conservación en uso y las condiciones previas al uso son responsabilidad del usuario.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.

No congelar. Conservar el frasco en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación después de la primera apertura del medicamento, ver sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

La solución para perfusión se presenta en frascos de 100 ml de polietileno de baja densidad (LDPE) en envases de 10, 20 y 40 frascos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ibuprofeno Kabi está indicado como dosis única. Cualquier porción de la solución sobrante se debe desechar. Antes de la administración se debe inspeccionar visualmente la solución para verificar que sea una solución clara e incolora. Si se observan partículas en suspensión, no se debe utilizar la solución.

Este medicamento puede suponer un riesgo para el medio ambiente (ver sección 5.3).

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

Fresenius Kabi España, S.A.U.
Marina 16 – 18
08005 Barcelona
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

85.580

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

Julio 2021

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Octubre 2024