

MARCA	Boltalkey 10 mg/2 mL Inyectable
PRINCIPIO ACTIVO/ COMPOSICIÓN	Ibuprofeno Lisinato equivalente a ibuprofeno
FORMA FARMACÉUTICA	Solución inyectable
VÍA DE ADMINISTRACIÓN	Intravenosa
REGISTRO SANITARIO	INVIMA 2021M-0016200- R1
CLASIFICACION ATC	**C:** Sistema cardiovascular **C01:** Terapia cardíaca **C01EB:** Otros preparados para el corazón **C01EB16:** Ibuprofeno
INDICACION	Está indicado en el tratamiento del cierre del ducto arterioso permanente en bebés prematuros que pesan entre 500 gramos y 1500 gramos, que no tienen más de 32 semanas de gestación, cuando el manejo no es efectivo (ejemplo: restricciones de fluidos, diuréticos y soportes respiratorios).
POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN	Administrarse con precaución con el fin de evitar la extravasación y una posible irritación resultante en los tejidos.
RECONSTITUCIÓN / FORMA DE ADMINISTRACIÓN	Administrarse con precaución con el fin de evitar la extravasación y una posible irritación resultante en los tejidos. Vía intravenosa
CONTRAINDICACIONES	Está contraindicado en bebes prematuros con infecciones probadas o sospechadas que no hayan sido tratadas. Bebes prematuros con enfermedades congénitas del corazón, en las cuales la permeabilidad del

	Ductus Arterioso Persistente sea necesaria para el flujo satisfactorio pulmonar o del sistema sanguíneo (por ejemplo, atresia pulmonar, tetralogía de Fallot severa, coartación severa de la aorta). Bebes prematuros con trombocitopenia, bebes prematuros con defectos en la coagulación, bebes prematuros con enterocolitis necrotizante, bebes prematuros con deterioro de la función renal.
PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS	Está contraindicado en bebes prematuros con infecciones probadas o sospechadas que no hayan sido tratadas. Bebes prematuros con enfermedades congénitas del corazón, en las cuales la permeabilidad del Ductus Arterioso Persistente sea necesaria para el flujo satisfactorio pulmonar o del sistema sanguíneo (por ejemplo, atresia pulmonar, tetralogía de Fallot severa, coartación severa de la aorta). Bebes prematuros con trombocitopenia, bebes prematuros con defectos en la coagulación, bebes prematuros con enterocolitis necrotizante, bebes prematuros con deterioro de la función renal.
INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN	No está recomendado el uso concomitante con los siguientes medicamentos: -Diuréticos: el ibuprofeno puede reducir el efecto de los diuréticos: los diuréticos pueden aumentar el riesgo de nefrotoxicidad de los AINE en pacientes deshidratados. -Anticoagulantes: el ibuprofeno puede aumentar el efecto de los anticoagulantes y aumentar el riesgo de hemorragias. - Corticoesteroides: el ibuprofeno puede aumentar el riesgo de hemorragia gastrointestinal. - Óxido nítrico: ya que los dos medicamentos inhiben la función plaquetaria, la combinación puede en teoría aumentar el riesgo de hemorragias. - Otros AINE: deberá evitarse el uso concomitante de más de un AINE debido al aumento del riesgo de reacciones adversas. - Aminoglicósidos: debido a que el ibuprofeno puede disminuir el aclaramiento de los aminoglicósidos, la administración concomitante de estos puede aumentar el riesgo de nefrotoxicidad y ototoxicidad. **Incompatibilidades** No debe utilizarse clorhexidina para desinfectar el cuello de la ampolla porque no es compatible con la solución de Ibuprofeno. Por tanto, para realizar la asepsia de la ampolla antes de su uso, se recomienda utilizar etanol 60% o bien alcohol isopropílico 70%. Con el fin de evitar toda interacción con la solución de Ibuprofeno durante la desinfección del cuello de la ampolla con un antiséptico, la ampolla debe estar completamente seca antes de su apertura. Este medicamento no deberá mezclarse con otros medicamentos excepto con solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) o con solución de glucosa 50 mg/ml (5%). A fin de evitar cualquier variación sustancial del pH debida a la presencia de medicamentos ácidos que pudieran permanecer en la vía de infusión, se deberá aclarar la vía antes y después de la administración de Ibuprofeno con 1,5 a 2 ml de solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) o de glucosa 50 mg/ml (5%).

<table>
<tr><td>FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA</td><td>No aplica</td></tr>
<tr><td>REACCIONES ADVERSAS</td><td>En la actualidad, se dispone de datos de aproximadamente 1.000 recién nacidos prematuros de la literatura con ibuprofeno y de los ensayos clínicos. Es difícil evaluar la causalidad de los efectos adversos comunicados en recién nacidos prematuros ya que podrían estar relacionados con las consecuencias hemodinámicas del conducto arterioso persistente al igual que con los efectos directos del ibuprofeno. Las reacciones adversas comunicadas se enumeran a continuación por sistemas y por frecuencia.

<table>
<tr><td>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</td><td>Más frecuentes: trombocitopenia, neutropenia</td></tr>
<tr><td>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</td><td>Frecuentes: Displasia broncopulmonar*
Frecuentes: hemorragia pulmonar
Poco frecuentes: Hipoxemia*</td></tr>
<tr><td>Trastornos gastrointestinales</td><td>Frecuentes: Enterocolitis necrosante, perforación intestinal
Poco frecuentes: Hemorragia gastrointestinal</td></tr>
<tr><td>Trastornos renales y urinarios</td><td>Frecuentes: Oliguria, retención de líquidos, hematuria
Poco frecuentes: fallo renal agudo</td></tr>
<tr><td>Exploraciones complementarias</td><td>Muy frecuentes: Aumento de la creatinina en sangre, disminución del sodio en sangre.</td></tr>
</table>

Las frecuencias se definen como: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100,)
En un ensayo clínico curativo en 175 recién nacidos prematuros menores de 35 semanas de edad gestacional, la incidencia de displasia broncopulmonar a las 36 semanas de edad pos-concepcional fue de 13/81 (16%) para indometacina frente a 23/94 (24%) para ibuprofeno.
En un ensayo clínico en el que se administró Ibuprofeno de forma profiláctica durante las primeras 6 horas de vida, se comunicó hipoxemia grave con hipertensión pulmonar en 3 recién nacidos menores de 28 semanas de edad gestacional. Esto se produjo en el plazo de una hora de la primera infusión y remitió en el plazo de 30 minutos después de la inhalación de óxido nítrico. Ha habido también notificaciones poscomercialización de hipertensión pulmonar en los casos en que se administró Ibuprofeno a neonatos prematuros en el ámbito terapéutico.</td></tr>
</table>

EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS	No aplica.
SOBREDOSIS	No se han descrito casos de sobredosis con ibuprofeno intravenoso en recién nacidos prematuros. Sin embargo, se han descrito casos de sobredosis en recién nacidos y niños que recibieron ibuprofeno por vía oral: se ha observado depresión del SNC, convulsiones, trastornos gastrointestinales, bradicardia, hipotensión, apnea, insuficiencia renal y hematuria. Se ha comunicado que una sobredosis masiva (hasta más de 1000 mg/kg) induce coma, acidosis metabólica e insuficiencia renal transitoria. Todos los pacientes se recuperaron con tratamiento convencional. Se ha publicado únicamente un fallecimiento registrado: tras una sobredosis de 469 mg/kg, un niño de 16 meses desarrolló un episodio apneico con convulsiones y una neumonía por aspiración mortal
PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS	El ibuprofeno es un AINE que presenta una actividad antiinflamatoria, analgésica y antipirética. El ibuprofeno es una mezcla racémica de enantiómeros S(+) y R(-). Los estudios *in vivo* e *in vitro* indican que el isómero S(+) es el responsable de la actividad clínica. El ibuprofeno es un inhibidor no selectivo de la ciclooxigenasa, produciendo una reducción de la síntesis de prostaglandinas. Ya que las prostaglandinas están implicadas en la persistencia del conducto arterioso después del nacimiento, se cree que este efecto es el mecanismo principal de acción del ibuprofeno en esta indicación. En un estudio de dosis y respuesta con Ibuprofeno en 40 recién nacidos prematuros, el índice de cierre del conducto arterioso asociado a la pauta posológica de 10-5-5 mg/kg fue del 75% (6/8) en neonatos de 27-29 semanas de gestación y del 33% (2/6) en neonatos de 24-26 semanas de gestación. El uso profiláctico de Ibuprofeno en los primeros 3 días de vida (comenzando en las 6 horas siguientes al parto) en recién nacidos prematuros menores de 28 semanas de edad gestacional se asoció a un aumento de la incidencia de insuficiencia renal y efectos adversos pulmonares, incluyendo hipoxia, hipertensión pulmonar y hemorragia pulmonar, en comparación con el uso curativo. Por el contrario, se asoció una menor incidencia de hemorragia intraventricular neonatal de grado III-IV y de ligadura quirúrgica al uso profiláctico de Ibuprofeno.
PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS	**Distribución** Aunque se observa una gran variabilidad en la población prematura, se determinan concentraciones plasmáticas máximas alrededor de 35-40 mg/l después de la dosis de carga inicial de 10 mg/kg al igual que después de la última dosis de mantenimiento, indistintamente de la edad gestacional y posnatal. Las concentraciones residuales son de aproximadamente 10-15 mg/l 24 horas después de la última dosis de 5 mg/kg. Las concentraciones plasmáticas del enantiómero S son mucho más altas que las del enantiómero R, lo que refleja una inversión quiral rápida de la

	forma R a la forma S en una proporción similar a los adultos (aproximadamente 60%). El volumen de distribución aparente medio es 200 ml/kg (62 a 350 según diversos estudios). El volumen de distribución central podría depender del estado del conducto y reducirse a medida que se cierra el mismo. Los estudios *in vitro* indican que, al igual que otros AINE, el ibuprofeno se fija en gran medida a la albúmina plasmática, aunque esto parece ser significativamente menor (95%) en comparación con el plasma de adultos (99%). El ibuprofeno compite con la bilirrubina en la fijación a la albúmina en el suero de los recién nacidos y, como consecuencia, la fracción de bilirrubina libre podría aumentar con concentraciones altas de ibuprofeno. **Eliminación** La velocidad de eliminación es notablemente inferior que en niños mayores y en adultos, y se ha calculado que la semivida de eliminación es de aproximadamente 30 horas (16–43). El aclaramiento de ambos enantiómeros aumenta con la edad gestacional, al menos entre los límites de 24 a 28 semanas. **Relación farmacocinética-farmacodinámica** En recién nacidos prematuros, el ibuprofeno redujo de forma significativa las concentraciones plasmáticas de las prostaglandinas y de sus metabolitos, especialmente PGE2 y 6-ceto-PGF-1-alfa. Se mantuvieron niveles bajos hasta 72 horas en neonatos que recibieron 3 dosis de ibuprofeno, mientras que se observaron aumentos posteriores, a las 72 horas tras una sola dosis de ibuprofeno.
INCOMPATIBILIDADES	No está recomendado el uso concomitante con los siguientes medicamentos: -Diuréticos: el ibuprofeno puede reducir el efecto de los diuréticos: los diuréticos pueden aumentar el riesgo de nefrotoxicidad de los AINE en pacientes deshidratados. -Anticoagulantes: el ibuprofeno puede aumentar el efecto de los anticoagulantes y aumentar el riesgo de hemorragias. - Corticoesteroides: el ibuprofeno puede aumentar el riesgo de hemorragia gastrointestinal. - Óxido nítrico: ya que los dos medicamentos inhiben la función plaquetaria, la combinación puede en teoría aumentar el riesgo de hemorragias. - Otros AINE: deberá evitarse el uso concomitante de más de un AINE debido al aumento del riesgo de reacciones adversas. - Aminoglicósidos: debido a que el ibuprofeno puede disminuir el aclaramiento de los aminoglicósidos, la administración concomitante de estos puede aumentar el riesgo de nefrotoxicidad y ototoxicidad. **Incompatibilidades** No debe utilizarse clorhexidina para desinfectar el cuello de la ampolla porque no es compatible con la solución de Ibuprofeno. Por tanto, para realizar la asepsia de la ampolla antes de su uso, se recomienda utilizar etanol 60% o bien alcohol isopropílico 70%. Con el fin de evitar toda interacción con la solución de Ibuprofeno durante la desinfección del cuello de la ampolla con un antiséptico, la ampolla debe estar completamente seca antes de su apertura.

	Este medicamento no deberá mezclarse con otros medicamentos excepto con solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) o con solución de glucosa 50 mg/ml (5%). A fin de evitar cualquier variación sustancial del pH debida a la presencia de medicamentos ácidos que pudieran permanecer en la vía de infusión, se deberá aclarar la vía antes y después de la administración de Ibuprofeno con 1,5 a 2 ml de solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) o de glucosa 50 mg/ml (5%).
ALMACENAMIENTO	Almacenar a temperatura inferior de 30°C en su envase y empaque original.
MATERIAL DE ENVASE	Vial de vidrio tipo I con tapón flip off Blanco por 2 mL
MATERIAL DE EMPAQUE	Caja plegadiza de Cartulina x 1 vial
PRESENTACIÓN COMERCIAL	Caja plegadiza con un vial de vidrio tipo I con tapón de flip off Blanco por 2 mL
VIDA ÚTIL	24 meses a partir de la fecha de fabricación
PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN Y OTRAS MANIPULACIONES	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.
TITULAR/IMPORTADOR	Limimal Therapeutics SAS
FABRICANTE	ADS PHARMA S.A.S

Elaborado por:
Claudia A.
Fecha: 15/08/2023

Aprobado por:
Javier Marroquin
Fecha: 15/08/2023

Versión actual ficha tecnica: 1.0

Control de cambios		
Fecha	**Versión**	**Descripción del Cambio**
22/09/2020	1.0	Creación del documento
11/08/2023	2.0	Revisión y actualización según el procedimiento LIM-GT-PR-001 "Elaboración y Control de documentos"

Elaborado por:	**Revisado por:**	**Aprobado por:**

Y. Gonzalez		
Yesika Gonzalez Analista Técnica 11/08/2023	Javier Marroquín Gerente Técnico 11/08/2023	Javier Marroquín Gerente Técnico 11/08/2023