



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 2846

BUENOS AIRES, 25 ABR 2011

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-002414-10-6 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones CONIFARMA-CONSORCIO DE INTEGRACION FARMACEUTICA S.A., solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (corresponde al artículo 4º de dicho Decreto).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el artículo 4º del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 2846

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

Que se demuestra que el Establecimiento está habilitado, contando con laboratorio de control de calidad propio.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos y Afines, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos 1490/92 y 425/10.

Por ello;

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 2846

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial PEDEA y nombre/s genérico/s IBUPROFENO, la que será importada a la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite Nº 1.2.3, por CONIFARMA-CONSORCIO DE INTEGRACION FARMACEUTICA S.A., representante de CONIFARMA-CONSORCIO DE INTEGRACION FARMACEUTICA S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndase, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO Nº, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 2846

importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente, y cumplir con el Plan de Manejo de Riesgo obrante a fs. 158/183.

ARTICULO 6º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7º - Regístrese. Inscribáse en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº:1-0047-0000-002414-10-6

DISPOSICIÓN Nº: **2846**

Orsingher
DR. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD
MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE DISPOSICIÓN ANMAT N°:

2 8 4 6

Nombre comercial: PEDEA.

Nombre/s genérico/s: IBUPROFENO.

Nombre o razón social y domicilio del establecimiento elaborador: MERCKLE
GMBH, ALEMANIA PARA ORPHAN EUROPE INMUEBLE "LE WILSON" - 70 AVENUE
DU GENERAL DE GAULLE - F-92800, PUTEAUX, FRANCIA.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: PRINGLES 10, 2º PISO
DE LA CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se
detallan a continuación:

Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE.

Nombre Comercial: PEDEA.

Clasificación ATC: C01EB6.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DEL CONDUCTO ARTERIOSO
PERSISTENTE HEMODINÁMICAMENTE SIGNIFICAIVO EN RECIEN NACIDOS
PREMATUROS MENORES DE 34 SEMANAS DE EDAD GESTACIONAL.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

2846

Concentración/es: 10 MG de IBUPROFENO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: IBUPROFENO 10 MG.

Excipientes: CLORURO DE SODIO 14.65 MG, HIDROXIDO DE SODIO 0.28 MG,
AGUA PARA INYECCION C.S.P. 2 ML, TROMETAMOL 7.56 MG, ACIDO
CLORHIDRICO 25% 0.20 MG.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.

Vía/s de administración: INYECTABLE IV.

Envase/s Primario/s: AMPOLLA DE VIDRIO INCOLORO.

Presentación: 4 AMPOLLAS DE 2 ML CADA UNA PARA USO HOSPITALARIO
EXCLUSIVO

Contenido por unidad de venta: 4 AMPOLLAS DE 2 ML CADA UNA PARA USO
HOSPITALARIO EXCLUSIVO

Período de vida útil: 48 MESES.

Forma de conservación: AL ABRIGO DE LA LUZ; HASTA: 30 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA. USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO.

País de origen de elaboración, integrante del Anexo I del Decreto 150/92:
ALEMANIA.

País de origen de procedencia, integrante del Anexo I del Decreto 150/92:
FRANCIA.

Nombre o razón social y domicilio del establecimiento elaborador: MERCKLE
GMBH, ALEMANIA PARA ORPHAN EUROPE INMUEBLE "LE WILSON" – 70 AVENUE
DU GENERAL DE GAULLE – F-92800, PUTEAUX, FRANCIA.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: PRINGLES 10, 2° PISO
DE LA CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

DISPOSICIÓN N°: **2 8 4 6**

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

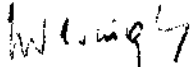


Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S
DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT Nº: 2846


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente N°: 1-0047-0000-002414-10-6

El Interventor de la Administración Nacional de, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición N° 2846, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2.3, por CONIFARMA-CONSORCIO DE INTEGRACION FARMACEUTICA S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto importado con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: PEDEA.

Nombre/s genérico/s: IBUPROFENO.

Nombre o razón social y domicilio del establecimiento elaborador: MERCKLE GMBH, ALEMANIA PARA ORPHAN EUROPE INMUEBLE "LE WILSON" – 70 AVENUE DU GENERAL DE GAULLE – F-92800, PUTEAUX, FRANCIA.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: PRINGLES 10, 2° PISO DE LA CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE.

Nombre Comercial: PEDEA.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Clasificación ATC: C01EB6.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DEL CONDUCTO ARTERIOSO
PERSISTENTE HEMODINÁMICAMENTE SIGNIFICATIVO EN RECIEN NACIDOS
PREMATUROS MENORES DE 34 SEMANAS DE EDAD GESTACIONAL.

Concentración/es: 10 MG de IBUPROFENO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: IBUPROFENO 10 MG.

Excipientes: CLORURO DE SODIO 14.65 MG, HIDROXIDO DE SODIO 0.28 MG,
AGUA PARA INYECCION C.S.P. 2 ML, TROMETAMOL 7.56 MG, ACIDO
CLORHIDRICO 25% 0.20 MG.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.

Vía/s de administración: INYECTABLE IV.

Envase/s Primario/s: AMPOLLA DE VIDRIO INCOLORO.

Presentación: 4 AMPOLLAS DE 2 ML CADA UNA PARA USO HOSPITALARIO
EXCLUSIVO

Contenido por unidad de venta: 4 AMPOLLAS DE 2 ML CADA UNA PARA USO
HOSPITALARIO EXCLUSIVO

Período de vida útil: 48 MESES.

Forma de conservación: AL ABRIGO DE LA LUZ; HASTA: 30 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA. USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO.

País de origen de elaboración, integrante del Anexo I del Decreto 150/92:
ALEMANIA.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

País de origen de procedencia, integrante del Anexo I del Decreto 150/92:
FRANCIA.

Nombre o razón social y domicilio del establecimiento elaborador: MERCKLE
GMBH, ALEMANIA PARA ORPHAN EUROPE INMUEBLE “LE WILSON” – 70 AVENUE
DU GENERAL DE GAULLE – F-92800, PUTEAUX, FRANCIA.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: PRINGLES 10, 2º PISO
DE LA CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

Se extiende a CONIFARMA-CONSORCIO DE INTEGRACION FARMACEUTICA S.A.
el Certificado Nº 50245, en la Ciudad de Buenos Aires, a los
_____ días del mes de 25 ABR 2011 de _____, siendo su vigencia
por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) Nº: **2846**

M


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



Proyecto de prospecto

PEDEA 5 mg/ml IBUPROFENO

Solución inyectable

Industria Alemana

Venta Bajo Receta

Fórmula cuali-cuantitativa

Cada ampolla contiene:

Ibuprofeno	10,00 mg
Trometamol	7,56 mg
Cloruro de sodio	14,65 mg
Hidróxido de sodio	0,28 mg
Acido clorhídrico al 25%	≤ 0,20 mg
Agua para inyección c.s.p.	2,00 ml

Acción terapéutica

PEDEA inhibe de la síntesis de las prostaglandinas implicadas en la persistencia del *conducto arterioso* después del nacimiento.

Código ATC

C01EB16

Indicaciones

Tratamiento del *conducto arterioso* persistente hemodinámicamente significativo en recién nacidos prematuros menores de 34 semanas de edad gestacional.

Propiedades farmacológicas

Propiedades farmacodinámicas

El ibuprofeno es un AINE que posee 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 para esta indicación.

En un estudio de dosis y respuesta con PEDEA 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 PEDEA en los primeros 3 días de vida (comenzando a las 6 horas posteriores al parto) en recién nacidos prematuros menos 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, una menor incidencia de hemorragia intraventricular neonatal de grado III-IV y de ligadura quirúrgica se asoció al uso profiláctico de PEDEA.

Propiedades farmacocinéticas

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

2846



igual que después de la última dosis de mantenimiento, indistintamente de la edad gestacional y posnatal. Las concentraciones residuales son 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 mg/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.

La velocidad de eliminación es notablemente inferior que en niños mayores y adultos, y se ha calculado que la vida media de eliminación es de aproximadamente a las 30 horas (16-43). El clearance de ambos enantiómeros aumenta con la edad gestacional, al menos entre los límites de 24 a 28 semanas.

Los estudios *in vivo* indican que, al igual que otros AINES, 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 frente a concentraciones elevadas de ibuprofeno.

En recién nacidos prematuros, el ibuprofeno redujo en forma significativa las concentraciones plasmáticas de las prostaglandinas y 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.

Datos preclínicos de seguridad

No existen datos preclínicos que se consideren relevantes para la seguridad clínica más allá de los datos incluidos en otros ítems del prospecto.

A excepción del estudio de toxicidad tras una sola dosis, no se han realizado estudios adicionales en animales jóvenes con PEDEA.

Posología y forma de administración

Sólo para uso intravenoso. El tratamiento con PEDEA sólo deberá realizarse en una unidad de cuidados intensivos neonatal bajo la supervisión de un neonatólogo con experiencia.

Posología

Un ciclo de terapia se define como tres inyecciones intravenosas de PEDEA administradas a intervalos de 24 horas.

La dosis de ibuprofeno se ajusta al peso corporal de la siguiente manera:

- 1ª inyección: 10 mg/kg.
- 2ª y 3ª inyección: 5 mg/kg.


Si el *conducto arterioso* no se cierra en las 48 horas posteriores a la última inyección o si se vuelve a abrir, se podrá administrar un segundo ciclo de 3 dosis, de la forma indicada anteriormente.

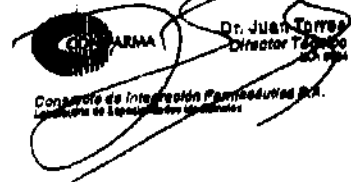
Si el trastorno continúa, después de un segundo ciclo de terapia, entonces podrá ser necesaria la intervención quirúrgica del *conducto arterioso* persistente.

Forma de administración

PEDEA deberá administrarse en forma de infusión corta durante 15 minutos, preferiblemente sin diluir. En caso necesario, el volumen de la inyección podrá ajustarse con solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) o con solución inyectable de glucosa 50 mg/ml (5%). Deberá desecharse cualquier porción de la solución sin utilizar.

El volumen total de la solución inyectada deberá tener en cuenta el volumen total diario de líquidos administrados.


Dr. Juan Torres
Presidente
Comité de Información Farmacéutica S.A.


Dr. Juan Torres
Director Técnico
Comité de Información Farmacéutica S.A.
Laboratorios de Especialidades Medicadas

2846



En caso de producirse anuria u oliguria manifiesta después de la primera o de la segunda dosis deberá posponerse la próxima dosis hasta que la excreción de orina vuelva a niveles normales.

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Al igual que todos los productos parenterales, las ampollas de PEDEA deberán inspeccionarse visualmente por si hubiera partículas y para comprobar la integridad del envase antes del uso. Las ampollas están destinadas a un solo uso, deberá desecharse cualquier porción de la solución sin utilizar.

No debe utilizarse clorhexidina para desinfectar el cuello de la ampolla porque no es compatible con la solución de PEDEA. 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 PEDEA durante la desinfección del cuello de la ampolla con un antiséptico, la ampolla debe estar completamente seca antes de abrirla.

El volumen requerido para administrarse al recién nacido se determinará según el peso corporal, y deberá inyectarse por vía intravenosa en forma de infusión corta durante 15 minutos, preferiblemente sin diluir.

Utilice únicamente solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) o solución de glucosa 50 mg/ml (5%) para ajustar el volumen de inyección.

El volumen total de la solución inyectada a recién nacidos prematuros deberá tener en cuenta el volumen total diario de líquidos administrados. Normalmente deberá respetarse el volumen máximo de 80 ml/kg/día en el primer día de vida; este volumen se incrementará de forma gradual durante las siguientes 1-2 semanas (aproximadamente 20 ml/kg del peso al nacer/día) hasta un volumen máximo de 180 ml/kg del peso al nacer/día.

Antes y después de la administración de PEDEA, a fin de evitar el contacto con cualquier solución ácida, aclare la vía de infusión durante 15 minutos con 1,5 a 2 ml de solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) o de glucosa 50 mg/ml (5%).

Una vez abierta la ampolla, deberá desecharse cualquier porción sin utilizar.

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

Contraindicaciones

PEDEA está contraindicado en recién nacidos con:

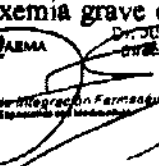
- infección que pueda poner la vida en peligro;
- hemorragia activa, especialmente hemorragia intracraneal o gastrointestinal;
- trombocitopenia o coagulopatías;
- insuficiencia renal significativa;
- enfermedad cardíaca congénita en la que sea necesario la persistencia del *conducto arterioso* para un flujo sanguíneo pulmonar o sistémico satisfactorio (por ej. atresia pulmonar, tetralogía de Fallot grave, coartación aórtica grave);
- enterocolitis necrosante conocida o sospecha de la misma;
- hipersensibilidad al ibuprofeno o alguno de los excipientes.

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Antes de administrar PEDEA, deberá realizarse una exploración ecocardiográfica adecuada a fin de detectar un *conducto arterioso* persistente hemodinámicamente significativo y de excluir la hipertensión pulmonar y la enfermedad cardíaca congénita dependiente del conducto.

Ya que el uso profiláctico en los primeros 3 días de vida (comenzando a las 6 horas posteriores al parto) en recién nacidos prematuros menores de 28 semanas de edad gestacional ha sido asociado a un aumento de los eventos adversos pulmonares y renales. PEDEA no debe utilizarse en forma profiláctica a ninguna edad gestacional (ver **Reacciones adversas y Propiedades farmacológicas (Propiedades farmacodinámicas)**). En concreto, se comunicó hipoxemia grave con


D. Juan Torres
Presidente
Consejo de Integración Farmacológica S.A.


D. Juan Torres
Presidente
Consejo de Integración Farmacológica S.A.
Laboratorio de España y del extranjero



hipertensión pulmonar en 3 recién nacidos en el plazo de una hora de la primera infusión y remisión en el plazo de 30 minutos después de comenzar la terapia con óxido nítrico por inhalación.

Ya que se ha demostrado que el ibuprofeno *in vitro* desplaza a la bilirrubina en su lugar de fijación a la albúmina, podría haber un aumento del riesgo de encefalopatía bilirrubínica en recién nacidos prematuros (ver **Propiedades farmacológicas/Propiedades farmacocinéticas**). Por lo tanto, el ibuprofeno no deberá utilizarse en recién nacidos con concentración de bilirrubina elevada marcada.

Al tratarse de un antiinflamatorio no esteroideo (AINE), el ibuprofeno podría enmascarar los signos y síntomas habituales de una infección. Por lo tanto, PEDEA deberá utilizarse con cautela en presencia de una infección.

PEDEA deberá administrarse con precaución a fin de evitar la extravasación y una posible irritación resultante en los tejidos.

Ya que el ibuprofeno podría inhibir la agregación plaquetaria, se deberá monitorizar a los neonats prematuros por si hubiera signos de hemorragia.

Debido a que el ibuprofeno puede disminuir el clearance de los aminoglicósidos, se recomienda un control estricto de sus niveles séricos durante la administración concomitante con ibuprofeno.

Se recomienda controlar cuidadosamente la función renal y gastrointestinal.

En recién nacidos prematuros menores de 27 semanas de edad gestacional, se demostró que el índice de cierre del *conducto arterioso* era bajo con la pauta posológica recomendada (ver **Propiedades farmacológicas/Propiedades farmacodinámicas**).

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Como AINE, el ibuprofeno puede interactuar con:

-diuréticos: ibuprofeno puede reducir el efecto de los diuréticos; los diuréticos pueden aumentar el riesgo de nefrotoxicidad de los AINES 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 AINES: 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 clearance de los aminoglicósidos, la administración concomitante de estos puede aumentar el riesgo de nefrotoxicidad y ototoxicidad (ver **Advertencias y precauciones especiales de empleo**).

Embarazo y lactancia

No procede.

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar máquinas

No procede.

Reacciones adversas

En la actualidad, se dispone de datos de aproximadamente 1.000 recién nacidos prematuros de la literatura con ibuprofeno y de los ensayos clínicos con PEDEA. Es difícil evaluar la casualidad 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 de ibuprofeno.

Las reacciones adversas comunicadas se enumeran a continuación por sistemas y por frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$) y poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$).



Dr. Juan Torres
Presidencia

Consortio de Integración Farmacéutica S.A.



Consortio de Integración Farmacéutica S.A.
Laboratório de Desenvolvimento Farmacéutico

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	<i>Muy frecuentes:</i> Trombocitopenia, Neutropenia
Trastornos del sistema nervioso	<i>Frecuentes:</i> Hemorragia intraventricular, Leucomalacia periventricular
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	<i>Muy Frecuentes:</i> Displasia broncopulmonar <i>Frecuentes:</i> Hemorragia pulmonar <i>Poco Frecuentes:</i> Hipoxemia
Trastornos gastrointestinales	<i>Frecuentes:</i> Enterocolitis necrosante, Perforación intestinal <i>Poco Frecuentes:</i> Hemorragia gastrointestinal
Trastornos renales y urinarios	<i>Frecuentes:</i> Oliguria, Retención de líquidos, Hematuria <i>Poco frecuentes:</i> Fallo renal agudo
Laboratorio	<i>Muy frecuentes:</i> Aumento de creatinina en sangre, Disminución de sodio en sangre

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 posconcepcional fue de 13/81 (16%) para indometacina frente a 23/94 (24%) para ibuprofeno.

En un ensayo clínico en el que se administró PEDEA de forma profiláctica durante las primeras 6 horas de vida, se comunicó hipoxemia grave con hipertensión pulmonar en 3 recién nacidos de 28 semanas de edad gestacional. Esto se redujo 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.

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 han 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 una muerte registrada: tras una sobredosis de 469 mg/kg, un niño de 16 meses desarrolló un episodio apneico con convulsiones y una neumonía espiración mortal.

El tratamiento de una sobredosis de ibuprofeno consiste principalmente en un tratamiento de apoyo.

Ante la eventualidad de una sobredosis eventualidades concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: (011) 4962-6666 / 2247.

HOSPITAL A. POSADAS: (011) 4654-6648 / 4658-7777

Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros excepto con los mencionados (ver **Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**).

PEDEA solución inyectable no deberá entrar en contacto con ninguna solución ácida, como por ejemplo ciertos antibióticos o diuréticos. Deberá aclararse la vía de infusión entre cada administración del producto (ver **Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**).

Condiciones de conservación

Conservar a temperatura no superior a 30°C.

Dr. Juan Torres
Presidente

Corporación de Integración Farmacéutica S.A.

5

Dr. Juan Torres
Director Técnico
M.F. 00000000

Corporación de Integración Farmacéutica S.A.
Laboratorio de Especialidades Farmacéuticas

2846



Desde el punto de vista microbiológico, el producto deberá utilizarse inmediatamente una vez abierto.

Presentación

Envases con 4 ampollas conteniendo 2 ml c/u.

Uso hospitalario

Mantener fuera del alcance de los niños

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°


Director Técnico: Juan Torres, Farmacéutico.

Elaborado para ORPHAN EUROPE Inmueble "Le Wilson" - 70 avenue du Général de Gaulle- F-92800 Puteaux- Francia por **MERCKLE GmbH**, Alemania.

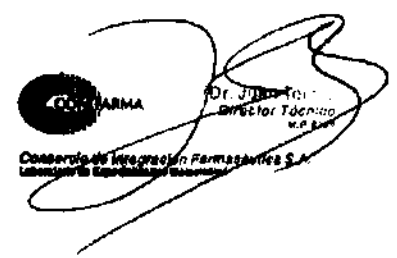
Representante y distribuidor en la República Argentina:
CONIFARMA- Consorcio de Integración Farmacéutica S.A.

Pringles 10, 4to. piso (C1183 ADB), Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Fecha de última actualización:


Dr. JUAN TORRES
Presidente
Consortio de Integración Farmacéutica S.A.

6


Dr. JUAN TORRES
Director Técnico
c.e. 189
Consortio de Integración Farmacéutica S.A.
Laboratorio Especializado en Inyectivos

**Proyecto de rótulo****PEDEA 5 mg/ml
IBUPROFENO**

Solución inyectable

Industria Alemana

Venta Bajo Receta Uso Exclusivo Hospitalario

Fórmula cuali-cuantitativa

Cada ampolla contiene:

Ibuprofeno	10,00 mg
Trometamol	7,56 mg
Cloruro de sodio	14,65 mg
Hidróxido de sodio	0,28 mg
Acido clorhídrico al 25%	≤ 0,20 mg
Agua para inyección c.s.p.	2,00 ml

Contenido: Envase con 4 ampollas conteniendo 2 ml c/u.**Posología:** ver prospecto adjunto.

Lote:

Fecha de vencimiento/ EXP/CAD:

Para uso intravenoso en forma de una infusión corta. Desde el punto de vista microbiológico, el producto deberá utilizarse de inmediato.

Una vez abierta la ampolla, deberá desecharse cualquier porción de la solución sin utilizar.

Conservar a temperatura no superior a 30°C.

Uso hospitalario**Mantener fuera del alcance de los niños**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°

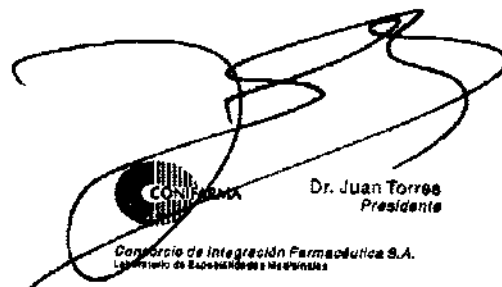
Director Técnico: Juan Torres, Farmacéutico.

Elaborado por **MERCKLE GmbH, Alemania** para **ORPHAN EUROPE** Inmueble "Le Wilson"
- 70 avenue du Général de Gaulle- F-92800 Puteaux- Francia.

Representante y distribuidor en la República Argentina**CONIFARMA- Consorcio de Integración Farmacéutica S.A.**

Pringles 10, 4to. piso (C1183 ADB), Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Miembro: *Patricia Juárez*
Apoderada


Dr. Juan Torres
 Presidente
 Consorcio de Integración Farmacéutica S.A.
 Laboratorio de Especialidades y Medicinas