

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
INDOMETACINA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 1 mg

Nombre del Medicamento

INDOMETACINA liofilizado para solución inyectable 1mg/frasco ampolla

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada frasco ampolla contiene:

Indometacina.....1mg

(Según lo autorizado en el registro sanitario)**FORMA FARMACÉUTICA**

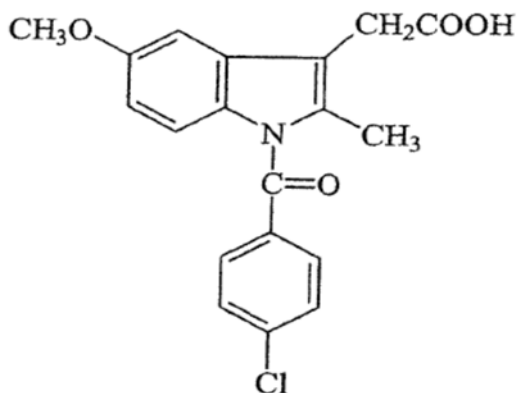
Liofilizado para inyección

Nombre Químico:

1-(*p*-Chlorobenzoyl)-5-methoxy-2-methylindole-3-acetic-acid
1*H*-Indole-3-acetic acid, 1-(4-chlorobenzoyl)-5-methoxy-2-methyl-

Formula Molecular:C₁₉H₁₆ClNO₄**Peso Molecular:**

357.80

Estructura química:**Apariencia:**

Polvo cristalino, blanco a amarillo

Solubilidad:

Prácticamente insoluble en agua (EP/USP). Ligeramente soluble en alcohol (EP/USP), cloroformo y en éter (USP).

FORMA FARMACÉUTICA

Frasco ampolla individual de 1 mg de Indometacina como polvo liofilizado estéril para reconstitución.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
INDOMETACINA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 1 mg

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Inductor del cierre del ductus arteriosus en lactantes prematuros, que pesan entre 500 y 1750 g, cuando después de 48 horas de usadas otras alternativas, tales como restricción de fluidos, diuréticos, digitálicos, no han sido efectivos.

Evidencia clínica clara de la presencia de un ductus arterioso persistente hemodinámicamente significativo, tal como distrés respiratorio, murmullo continuo, un precordio hiperactivo, cardiomegalia, o plétora pulmonar o de pecho en los rayos-X.

DOSIS Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Sólo para administración intravenosa.

Recomendaciones de dosificación para el cierre del ductus arterioso depende de la edad del infante al momento de la terapia. Un curso de terapia se define como tres dosis intravenosas de Indometacina para Inyección administradas a intervalos de 12 a 48 horas, con cuidadosa atención a la producción de orina. Si se evidencia anuria o una marcada oliguria (producción de orina <0.6 mL/kg/hr) al momento de la segunda o tercera dosis programada de Indometacina para Inyección, no administre dosis adicionales hasta que los estudios de laboratorio indiquen que la función renal ha vuelto a la normalidad [ver *Advertencias y Precauciones*].

Dosificación de acuerdo a la edad de acuerdo a lo siguiente:

EDAD en la 1ra dosis	DOSIFICACIÓN (mg/kg)		
	1ra	2da	3ra
Menos de 48 horas	0.2	0.1	0.1
2 a 7 días	0.2	0.2	0.2
Sobre 7 días	0.2	0.25	0.25

Si el ductus arterioso se cierra o se reduce significativamente en tamaño luego de un intervalo de 48 horas o más **después de** completar el primer curso de Indometacina para Inyección, no se necesitan dosis posteriores. Si el ductus arterioso se re abre, se puede administrar un segundo curso de 1 a 3 dosis, cada dosis separada por un intervalo de 12 a 24 horas como se describe anteriormente. Si el neonato permanece sin responder a la terapia con Indometacina para Inyección luego de 2 cursos, puede ser necesario cirugía para el cierre del ductus arterioso.

Instrucciones de Uso

Los productos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para material particulado y decoloración previa a la administración siempre que la solución y el contenedor lo permitan. La solución reconstituida, pH 6.0 a 7.5, es transparente, levemente amarilla y esencialmente libre de partículas visibles. Prepare la solución con 1 o 2 mL de de Cloruro de Sodio Estéril para inyección 0.9 por ciento **o agua para inyectables**-libre de preservantes. El alcohol bencílico como preservantes ha sido asociado a toxicidad en neonatos. Por lo tanto, no use diluyentes que contengan preservantes. Si se usa 1 mL de

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**INDOMETACINA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 1 mg**

diluyente, la concentración de Indometacina en la solución igualará aproximadamente 0.1 mg/0.1 mL; si se usan 2 mL de diluyente, la concentración de la solución igualará aproximadamente 0.05 mg/0.1 mL. Descarte cualquier porción sin usar de la solución, ya que no contiene preservante. Prepare una solución nueva justo antes de cada administración. Una vez reconstituida, la solución de Indometacina debe ser inyectada intravenosamente. Mientras que la velocidad de inyección no ha sido establecida, la literatura publicada sugiere una velocidad de infusión de 20 a 30 minutos. No se recomiendan diluciones posteriores con soluciones para infusión.

CONTRAINDICACIONES

Indometacina para Inyección está contraindicado en neonatos:

- Con probada o sospecha de infección no tratada.
- Que estén sangrando, especialmente en aquellos con hemorragia intracraneal activa o sangrado gastrointestinal.
- Con trombocitopenia o defectos de coagulación.
- Sospecha o teniendo enterocolitis necrotizante.
- Con deterioro significativo de la función renal.
- Con enfermedad cardíaca congénita en los que la patencia del ductus arterioso es necesario para un flujo sanguíneo pulmonar o sistémico satisfactorio (ej. atresia pulmonar, tetralogía severa o Fallot, coartación severa de la aorta).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

- Indometacina puede enmascarar signos de infección. Indometacina puede enmascarar los signos y síntomas usuales de infección. Por lo tanto, el facultativo debe estar continuamente en alerta por esto, y debe usar la droga con especial cuidado en presencia de infecciones existentes controladas.
- Monitoree para signos de reacciones hepáticas. Indometacina para Inyección puede necesitar ser discontinuada. Se han reportado reacciones hepáticas severas en adultos tratados crónicamente con indometacina oral para desordenes artríticos. Si se desarrollan signos y síntomas clínicos consistentes con enfermedad hepática en el neonato, o si ocurren manifestaciones sistémicas, descontinúe Indometacina para Inyección.
- Indometacina para Inyección puede inhibir la agregación plaquetaria.-En un estudio pequeño, la agregación plaquetaria se alteró excesivamente luego de la terapia con indometacina (dada oralmente a infantes prematuros para cerrar el ductus arterioso). La agregación plaquetaria retornó a la normalidad al décimo día. Observe infantes prematuros para signos de sangramiento.
- Efectos Gastrointestinales: Monitoree **a los** neonatos por sangre en las heces.
- Efectos en Sistema Nervioso Central: Monitoree neonatos para hemorragia intraventricular. La prematuros perse, **están** asociada con una incidencia aumentada de hemorragia intraventricular espontánea. Debido a que indometacina puede inhibir la agregación plaquetaria, el potencial para sangrado intraventricular puede aumentarse.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**INDOMETACINA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 1 mg**

- Efectos Renales: Monitoree la función renal y electrolitos séricos. Indometacina para Inyección puede causar reducción significativa de la producción de orina (50 por ciento o más) con elevaciones concomitantes del nitrógeno ureico sanguíneo y creatinina, y reducciones en la tasa de filtración glomerular y el aclaramiento de creatinina. Estos efectos en la mayoría de los neonatos son transitorios, desapareciendo con el cese de la terapia con Indometacina para Inyección. Sin embargo, debido a que la función renal adecuada puede depender de la síntesis de prostaglandinas renal, Indometacina para Inyección puede precipitar insuficiencia renal, incluyendo falla renal aguda, especialmente en neonatos con otras condiciones que pueden afectar adversamente la función renal (ej. Depleción de volumen extracelular de cualquier causa, insuficiencia renal congestiva, sepsis, uso concomitante de cualquier droga nefrotóxica, disfunción hepática). Cuando ocurre una supresión significativa del volumen de orina luego de una dosis de Indometacina para Inyección, no administre dosis adicionales hasta que la producción de orina retorne a niveles normales. Indometacina para Inyección en infantes de pre término puede suprimir la excreción de agua en un grado mayor que la excreción de sodio. Cuando esto ocurre, puede resultar en una reducción significativa en los valores de sodio sérico (es decir, hiponatremia). Monitoree la función renal y los niveles de electrolitos séricos durante la terapia con Indometacina para Inyección [*ver Dosificación y Administración*].

EFFECTOS ADVERSOS

Las reacciones adversas más comunes son problemas de sangrado, alta incidencia de oliguria transitoria y elevaciones de creatinina sérica.

En un estudio doble ciego, controlado por placebo de 405 infantes prematuros pesando menos de o igual a 1750 g con evidencia de gran shunting ductal, en aquellos neonatos tratados con indometacina (n=206), hubo una incidencia significativamente mayor de problemas de sangrado, incluyendo sangrado mayor o microscópico en el tracto gastrointestinal, supurando de la piel luego de un pinchazo, hemorragia pulmonar, y coagulopatía diseminada intravascular. No hubo diferencias estadísticamente significantes entre los grupos de tratamiento en hemorragia intracraneal. Los neonatos tratados con Indometacina para Inyección tuvieron una incidencia significativamente mayor de oliguria transitoria y elevaciones de la creatinina sérica (mayor o igual a 1.8 mg/dL) que en los neonatos tratados con placebo. Los incidentes de fibroplasia retrolental (grados III y IV) y neumotórax en neonatos tratados con Indometacina para Inyección no fueron mayores que en los controles con placebo y fueron estadísticamente significativamente menores que en los neonatos tratados quirúrgicamente. Las siguientes reacciones adversas adicionales en neonatos han sido reportadas por el estudio colaborativo, reportes de casos anecdotaes, de otros estudios usando Indometacina rectal, oral o intravenosa, para el tratamiento del ductus arterioso patente o en el uso comercial. Las tasas son calculadas desde una base de datos que contiene experiencia de 849 neonatos tratados con indometacina, reportados en la literatura médica, indistintamente de la vía de administración. Está disponible un año de seguimiento de 175 neonatos y muestra que no hay secuelas que puedan atribuirse a indometacina. En estudios clínicos controlados, sólo ocurrieron desbalances de electrolitos y disfunción renal (de las reacciones listadas a continuación) más estadísticamente frecuente luego de Indometacina para Inyección que después del placebo. Las reacciones marcadas sólo con un asterisco (*) ocurrieron en un 3 a 9 % de los neonatos tratados con indometacina, aquellas marcadas con un doble asterisco (**) ocurrieron en un 3 a 9 % de los neonatos tratados tanto con indometacina y con placebo. Las reacciones no marcadas ocurrieron en menos de un 3 % de los neonatos.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**INDOMETACINA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 1 mg**

Renal: Falla renal, disfunción renal en 41 % de los neonatos, incluyendo uno o más de las siguientes: producción de orina reducida, sodio, cloruro o potasio reducidos en orina, osmolalidad urinaria, aclaramiento de agua libre, o tasa de filtración glomerular; creatinina sérica elevada o BUN; uremia.

Cardiovascular: sangrado intracraneal (**), hipertensión pulmonar.

Gastrointestinal: sangrado gastrointestinal (*), vómitos, distensión abdominal, ileo transiente, perforación gástrica, perforación(es) localizada(s) del intestino delgado o grueso, enterocolitis necrotizante.

Metabólicas: hiponatremia (*), potasio sérico elevado (*), reducción del azúcar sanguíneo, incluyendo hipoglicemia, ganancia de peso incrementada (retención de fluidos).

Coagulación: agregación plaquetaria disminuida [ver Advertencias y Precauciones].

Las siguientes reacciones adversas han sido reportadas también en neonatos tratados con indometacina, sin embargo, una relación causal a la terapia con Indometacina para Inyección no ha sido establecida.

Cardiovascular: bradicardia.

Respiratoria: apnea, exacerbación de infección pulmonar existente.

Metabólica: acidosis/alcalosis.

Hematológica: coagulación intravascular diseminada, trombocitopenia.

Oftálmicas: fibropasia retrolental (**).

Una variedad adicional de experiencias adversas han sido reportadas en adultos tratados con indometacina oral para artritis reumatoide moderada a severa, osteoartritis, espondilitis anquilosante, hombro doloroso agudo y artritis gotosa aguda (ver el inserto para indometacina oral para información adicional concerniente a reacciones adversas y otras declaraciones de advertencia). Su relevancia para los infantes pre término recibiendo indometacina para el ductus arterioso patente es desconocida, la posibilidad existe de que estas experiencias puedan estar asociadas con el uso de Indometacina para Inyección en infantes de pre término.

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN.

Ya que la función renal puede reducirse con Indometacina para Inyección considere reducir la dosificación de aquellos medicamentos que dependen de una función renal adecuada para su eliminación.

Digoxina: Debido a que la vida media de digoxina (dada frecuentemente a infantes de pre término con ductus arterioso patente e insuficiencia cardiaca asociada) puede prolongarse cuando se da concomitantemente con indometacina, observe atentamente neonatos recibiendo digoxina concomitantemente; pueden ser requeridos ECGs y niveles de digoxina sérica frecuentes para prevenir o detectar la toxicidad por digoxina tempranamente.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**INDOMETACINA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 1 mg**

Anticoagulantes: Indometacina usualmente no influye en la hipoprotrombinemia producida por anticoagulantes. Cuando se añade indometacina a anticoagulantes, monitorea de cerca el tiempo de protrombina. En experiencia post comercialización, se ha reportado sangramiento en pacientes en tratamiento concomitante con anticoagulantes e Indometacina para Inyección.

Furosemida: La terapia con indometacina puede mitigar el efecto natriurético de la furosemida. Esta respuesta ha sido atribuida a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas por las drogas antiinflamatorias no esteroideas. En un estudio de 19 infantes prematuros con ductus arterioso patente tratado, ya sea con Indometacina para Inyección sola, o con una combinación de Indometacina para Inyección y furosemida, los resultados mostraron que los neonatos recibiendo Indometacina para Inyección y furosemida tuvieron una producción de orina significativamente mayor, mayores niveles de excreción de sodio y cloruro, y mayores tasas de filtración glomerular que aquellos que recibieron sólo Indometacina para Inyección. En este estudio, la terapia con furosemida ayudó a mantener la función renal en infantes prematuros cuando se añadió Indometacina para Inyección.

Aminoglicósidos: En un estudio de infantes prematuros tratados con Indometacina para Inyección y también recibiendo, ya sea gentamicina o amikacina, los peaks y niveles mínimos de estos aminoglicósidos estuvieron significativamente elevados.

Drogas que Actúan en el Sistema Renina Angiotensina: En de algunos pacientes con compromiso de la función renal, la coadministración de AINES y un inhibidor de la ECA o antagonista de angiotensina II, puede resultar en mayor deterioro de la función renal, incluyendo una posible falla renal aguda, la cual es usualmente reversible.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**Propiedades farmacocinéticas.**

Código ATC: M01AB01

Mecanismo de acción.

Aunque el mecanismo de acción exacto a través del cual indometacina causa el cierre de un ductus arterioso patente es desconocido, se cree que es a través de la inhibición de la síntesis de prostaglandinas.

Farmacodinamia

Indometacina ha mostrado ser un potente inhibidor de la síntesis de prostaglandinas, tanto *in vivo* como *in vitro*. En humanos recién nacidos con ciertas malformaciones cardíacas congénitas, la PEG 1 dilata el ductus arterioso. En corderos fetos y recién nacidos, la prostaglandina tipo E también ha mostrado mantener la patencia del ductus y como en recién nacidos humanos, indometacina causa su constricción.

Estudios en animales jóvenes sanos y en infantes prematuros con ductus arterioso patente, indicaron que luego de la primera dosis de indometacina intravenosa, hubo una reducción transitoria en la velocidad del flujo sanguíneo cerebral y el flujo sanguíneo cerebral. Se han observado disminuciones similares en el flujo sanguíneo mesentérico y velocidad. La significancia clínica de estos efectos no ha sido establecida.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
INDOMETACINA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 1 mg

En estudios doble ciego, controlados por placebo de Indometacina para Inyección en 460 infantes pequeños de pre término, pesando 1750 g o menos, los neonatos tratado con placebo tuvieron una tasa de cierre del ductus luego de 48 horas de 25 a 30 por ciento, mientras que aquellos tratados con Indometacina para Inyección tuvieron una tasa de cierre de un 75 a 80 por ciento. En uno de estos estudios, un estudio multicéntrico involucrando 405 infantes de pre términos, la reapertura posterior del ductus arterioso ocurrió en 26 por ciento de los neonatos tratados con Indometacina para Inyección, sin embargo, 70 por ciento de estos cierres subsecuentemente sin la necesidad de cirugía o indometacina adicional.

Farmacocinética.

La disposición de indometacina luego de la administración intravenosa (0.2 mg/kg) en neonatos de pre término con ductus arterioso patente no ha sido extensamente evaluado. Aun cuando la vida media plasmática de indometacina fue variable entre infantes prematuros, se mostró variar inversamente con la edad postnatal y el peso. En un estudio de 28 neonatos que pudieron ser evaluados, la vida media plasmática en aquellos de menos de 7 días de edad, promedió 20 horas (rango 2 a 60 horas, n=18). En neonatos mayores de 7 días, la vida media plasmática promedio fue de 12 horas (rango: 4 a 38 horas, n=10). Agrupando los neonatos por peso, la vida media plasmática promedio en aquellos pesando menos de 1000 g fue de 21 horas (rango: 9 a 60 horas, n=10), en aquellos neonatos pesando más de 1000 g la vida media plasmática promedio fue de 15 horas (rango: 3 a 52 horas, n=18).

Después de la administración intravenosa en adultos, indometacina es eliminada mediante excreción renal, metabolismo, y excreción biliar. Indometacina se somete a una apreciable circulación enterohepática. La vida media plasmática de indometacina es de 4.5 horas. En la ausencia de circulación enterohepática, es de 90 minutos. Se ha encontrado que indometacina atraviesa la barrera hematoencefálica y la placenta.

En adultos un 99 por ciento, se une a proteínas plasmáticas por sobre el rango esperado de concentraciones plasmáticas terapéuticas. El porcentaje unido en neonatos no ha sido estudiado. En estudios controlados en infantes prematuros, sin embargo, no se ha observado evidencia de desplazamiento de bilirrubina, evidenciado por una incidencia aumentada de encefalopatía por bilirrubina (kernicterus).

TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

En ratas y ratones, la indometacina oral 4mg/kg/día administrada durante los últimos tres días de gestación, causó una disminución en la ganancia de peso maternal y algunas muertes maternas y fetales. Se observó una incidencia aumentada necrosis neuronal en el diencéfalo en los fetos nacidos vivos. A 2 mg/kg/día, no se observó un incremento en la necrosis neuronal comparado con los grupos de control. La administración de 0.5 a 4 mg/kg/día durante los primero tres días de vida, no causaron un incremento en la necrosis neuronal a cualquier nivel de dosis.

Ratas preñadas, administrando 2 mg/kg/día y 4 mg/kg/día durante el último trimestre de gestación, parieron crías con vasos sanguíneos pulmonares reducidos en número y excesivamente muscularizados. Estos hallazgos son similares a los observados en el síndrome de hipertensión pulmonar persistente del neonato.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
INDOMETACINA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 1 mg

DATOS FARMACÉUTICOS

Indometacina estéril para Inyección es un polvo liofilizado blanco a amarillo, suministrado como vial de dosis única conteniendo indometacina para inyección equivalente a 1 mg de indometacina.

Almacenamiento.

Almacene a **X (según lo aprobado en el registro sanitario)**°C. Protegido de la luz. Almacene el contenedor en la caja hasta que los contenidos tengan que ser usados.

Producto reconstituido.

Reconstitución con 1 o 2 mL de diluyente (Cloruro de sodio para inyectables 0,9% o agua para inyectables – libre de preservantes) para llevar a una concentración de 0,1 mg/0,1 mL o 0,05 mg/0,1mL, respectivamente.

La solución reconstituida es clara, ligeramente amarilla, con pH de 6,0 a 7,5 y esencialmente libre de partículas visibles.

Fabricado por Fresenius Kabi USA, LLC. Grand Island, NY 14072 USA.

Bajo licencia de Fresenius Kabi Deustshland GmbH, Alemania.

Importado y distribuido en Chile por Fresenius Kabi Chile Ltda.

Pintor Cicarelli 235 – San Joaquín - Santiago-Chile.