

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Ibuprofene Gen.Orph 5 mg/mL soluzione iniettabile

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni mL di soluzione contiene 5 mg di ibuprofene.

Ogni fiala da 2 mL contiene 10 mg di ibuprofene.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Soluzione iniettabile.

Soluzione limpida, da incolore a leggermente gialla.

Il pH è compreso tra 7,5 e 8,5 e l'osmolalità è compresa tra 280 e 320 mOsm/kg.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Trattamento del dotto arterioso pervio emodinamicamente significativo nei neonati pretermine di età gestazionale inferiore alle 34 settimane.

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

Il trattamento con Ibuprofene Gen.Orph va eseguito esclusivamente presso un'unità di terapia intensiva neonatale, sotto la supervisione di un neonatologo esperto.

#### Posologia

Un ciclo terapeutico è definito come tre iniezioni endovenose di Ibuprofene Gen.Orph da somministrare ad intervalli di 24 ore. La prima iniezione deve essere somministrata dopo le prime 6 ore di vita.

Determinare la dose di ibuprofene a seconda del peso corporeo come indicato di seguito:

- 1<sup>a</sup> iniezione: 10 mg/kg,
- 2<sup>a</sup> e 3<sup>a</sup> iniezione: 5 mg/kg.

In caso di anuria o oliguria manifesta dopo la prima o la seconda dose, non si deve somministrare la dose successiva fino a quando il volume di urine non si sia normalizzato.

In caso di mancata chiusura del dotto arterioso nelle 48 ore successive all'ultima iniezione oppure in caso di riapertura dello stesso, è possibile somministrare un secondo ciclo di tre dosi, come illustrato in precedenza.

Qualora non si osservino cambiamenti anche dopo il secondo ciclo di terapia, può rendersi necessaria la chiusura chirurgica del dotto arterioso pervio.

#### Modo di somministrazione

Solo per uso endovenoso.

Ibuprofene Gen.Orph deve essere somministrato mediante infusione breve della durata di 15 minuti, preferibilmente non diluito.

Nel valutare il volume totale di soluzione iniettata deve essere preso in considerazione il volume totale giornaliero di liquidi somministrati. Per le istruzioni sulla manipolazione del medicinale prima della somministrazione, vedere il paragrafo 6.6.

#### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Infezione grave con rischio per la vita.
- Sanguinamento in atto, in particolare emorragia intracranica o gastrointestinale.
- Trombocitopenia o difetti della coagulazione.
- Funzionalità renale notevolmente compromessa.
- Cardiopatia congenita che richiede la pervietà del dotto arterioso per un soddisfacente flusso ematico polmonare o sistemico (ad esempio, atresia polmonare, tetralogia di Fallot severa, coartazione aortica severa).
- Enterocolite necrotizzante accertata o sospetta.

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

Prima di somministrare Ibuprofene Gen.Orph deve essere eseguito un esame ecocardiografico adeguato al fine di accertare una pervietà del dotto arterioso emodinamicamente significativa e di escludere ipertensione polmonare e cardiopatia congenita dotto-dipendente.

Poiché l'uso profilattico nei primi tre giorni di vita (iniziando il trattamento entro le 6 ore dalla nascita) in neonati pretermine di età gestazionale inferiore alle 28 settimane è stato associato a un aumento degli eventi avversi a livello polmonare e renale, Ibuprofene Gen.Orph non deve essere usato per la profilassi a nessuna età gestazionale (vedere paragrafi 4.8 e 5.1). In particolare, sono stati riportati 3 casi di ipossiemia severa con ipertensione polmonare insorta entro un'ora dalla prima infusione e risoltasi entro 30 minuti dall'inizio della terapia con ossido nitrico per inalazione. Se durante o dopo l'infusione di Ibuprofene Gen.Orph si verifica ipossiemia, prestare particolare attenzione alla pressione polmonare.

Considerando che studi *in vitro* hanno dimostrato che ibuprofene compete con la bilirubina per i siti di legame con l'albumina, il rischio di encefalopatia bilirubinica nei neonati prematuri può aumentare (vedere paragrafo 5.2). Ibuprofene non deve quindi essere utilizzato nei neonati che presentano concentrazioni elevate di bilirubina.

Essendo un farmaco antinfiammatorio non steroideo (FANS), ibuprofene può mascherare i segni e i sintomi usuali di infezione; è necessario pertanto essere prudenti nell'uso di Ibuprofene Gen.Orph in presenza di infezione (vedere anche paragrafo 4.3).

Ibuprofene Gen.Orph deve essere somministrato con cautela per evitare stravasamento e conseguente possibile irritazione tissutale.

Visto che ibuprofene può inibire l'aggregazione piastrinica, i neonati prematuri devono essere monitorati per rilevare eventuali segni di sanguinamento.

Poiché ibuprofene può diminuire la clearance degli aminoglicosidi, si raccomanda un rigoroso controllo dei loro livelli sierici durante la co-somministrazione con ibuprofene.

Si raccomanda di monitorare attentamente la funzionalità renale e gastrointestinale.

#### Reazioni cutanee severe

Sono state segnalate raramente reazioni cutanee gravi, alcune delle quali fatali, tra cui dermatite esfoliativa, sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica in associazione all'uso di FANS (vedere paragrafo 4.8). I pazienti sembrano essere a più alto rischio nelle prime fasi della terapia: l'insorgenza della reazione si verifica nella maggior parte dei casi entro il primo mese di trattamento. È stata segnalata pustolosi esantematica acuta generalizzata (PEAG) in relazione a medicinali contenenti ibuprofene. Ibuprofene deve essere sospeso alla prima comparsa di segni e sintomi di reazioni cutanee severe, come eruzione cutanea, lesioni della mucosa o qualsiasi altro segno di ipersensibilità.

Nei neonati pretermine di età gestazionale inferiore a 27 settimane, il tasso di chiusura del dotto arterioso (da 33 a 50%) è risultato basso al regime posologico raccomandato (vedere paragrafo 5.1).

#### Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

L'uso concomitante di Ibuprofene Gen.Orph con i seguenti medicinali non è raccomandato:

- diuretici: ibuprofene può ridurre l'effetto dei diuretici; i diuretici possono aumentare il rischio di nefrotossicità dei FANS nei pazienti disidratati;
- anticoagulanti: ibuprofene può incrementare l'effetto degli anticoagulanti ed aumentare il rischio di sanguinamento;
- corticosteroidi: ibuprofene può aumentare il rischio di sanguinamento gastrointestinale;
- ossido nitrico: considerato che entrambi i medicinali inibiscono la funzionalità piastrinica, la loro associazione può, in teoria, incrementare il rischio di sanguinamento;
- altri FANS: evitare l'uso concomitante di più di un FANS in considerazione dell'aumentato rischio di reazioni avverse;
- aminoglicosidi: poiché ibuprofene può diminuire la clearance degli aminoglicosidi, la loro co-somministrazione può aumentare il rischio di nefrotossicità e ototossicità (vedere paragrafo 4.4).

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

Non pertinente.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Non pertinente.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Attualmente sono disponibili dati su circa 1 000 neonati pretermine tratti dalla letteratura e dalle sperimentazioni cliniche relative a ibuprofene. È difficile valutare il nesso di causalità degli eventi avversi riportati nei neonati pretermine, dal momento che possono essere correlati sia alle conseguenze emodinamiche del dotto arterioso pervio sia agli effetti diretti di ibuprofene.

#### Tabella delle reazioni avverse

- Le reazioni avverse segnalate sono elencate nella tabella seguente in base alla classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA e alla frequenza. La frequenza è definita come: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), molto raro ( $< 1/10\ 000$ ) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

**Tabella 1. Tabella delle reazioni avverse**

Classificazione per sistemi e organi (SOC)	Frequenza	Reazione avversa
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto comune	trombocitopenia, neutropenia
Patologie del sistema nervoso	Comune	emorragia intraventricolare, leucomalacia periventricolare
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Molto comune	displasia broncopolmonare*
	Comune	emorragia polmonare
	Non comune	ipossiemia*
Patologie gastrointestinali	Comune	enterocolite necrotizzante, perforazione intestinale
	Non comune	emorragia gastrointestinale
	Non nota	perforazione gastrica
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non nota	pustolosi esantematica acuta generalizzata (PEAG)
Patologie renali e urinarie	Comune	oliguria, ritenzione di liquidi, ematuria
	Non comune	insufficienza renale acuta
Esami diagnostici	Molto comune	creatinina ematica aumentata, sodio ematico diminuito
* vedere di seguito		

In una sperimentazione clinica terapeutica che coinvolgeva 175 neonati pretermine di età gestazionale inferiore alle 35 settimane, l'incidenza di displasia broncopolmonare all'età post-concepimento di 36 settimane era di 13/81 (16%) con indometacina rispetto a 23/94 (24%) con ibuprofene.

In una sperimentazione clinica in cui ibuprofene era stato somministrato come profilassi nelle prime 6 ore di vita, è stata riportata ipossiemia severa associata a ipertensione polmonare in 3 neonati di età gestazionale inferiore alle 28 settimane. Questo evento è insorto entro un'ora dalla prima infusione e si è risolto entro 30 minuti dall'inalazione di ossido nitrico. Vi sono state inoltre segnalazioni post-marketing di ipertensione polmonare, quando ibuprofene è stato somministrato a neonati prematuri nel contesto terapeutico.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto rischi/benefici del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

#### **4.9 Sovradosaggio**

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio con la somministrazione di ibuprofene per via endovenosa in neonati pretermine.

Casi di sovradosaggio sono stati tuttavia descritti in neonati e bambini cui era stato somministrato ibuprofene orale: sono state osservate depressione del SNC, crisi epilettiche, alterazioni gastrointestinali, bradicardia, ipotensione, apnea, funzione renale anormale, ematuria. È stato riportato che un sovradosaggio massivo (fino a più di 1 000 mg/kg) induce coma, acidosi metabolica e insufficienza renale transitoria. Tutti i pazienti sono guariti con il trattamento tradizionale. In letteratura si registra un solo decesso: dopo un sovradosaggio di 469 mg/kg, in un bambino di 16 mesi è insorto un episodio apneico associato a crisi epilettiche e a infezione polmonare da aspirazione ad esito infausto.

Per il sovradosaggio di ibuprofene è indicato principalmente un trattamento di supporto.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri preparati cardiaci, codice ATC: C01 EB16

Ibuprofene è un FANS che possiede attività antinfiammatoria, analgesica e antipiretica. Si tratta di una miscela racemica di enantiomeri S(+) e R(-). Gli studi *in vivo* e *in vitro* indicano che è l'isomero S(+) ad esplicare attività clinica. Ibuprofene è un inibitore non selettivo della ciclossigenasi, che determina riduzione della sintesi di prostaglandine.

Dato che le prostaglandine sono coinvolte nella persistenza del dotto arterioso dopo la nascita, si ritiene che questo effetto sia il principale meccanismo di azione di ibuprofene in questa indicazione.

In uno studio dose-risposta di ibuprofene in 40 neonati pretermine, il tasso di chiusura del dotto arterioso associato ad un regime posologico di 10-5-5 mg/kg era pari al 75% (6/8) nei neonati di età gestazionale di 27-29 settimane e al 33% (2/6) nei neonati di età gestazionale di 24-26 settimane.

Rispetto all'uso terapeutico, l'uso profilattico di ibuprofene nei primi 3 giorni di vita (iniziando il trattamento entro le 6 ore dalla nascita) nei neonati pretermine di età gestazionale inferiore alle 28 settimane è stato associato ad una aumentata incidenza di insufficienza renale e di eventi avversi polmonari quali ipossia, ipertensione polmonare ed emorragia polmonare. Per contro, una minore incidenza di emorragia intraventricolare neonatale di III e IV grado e di legatura chirurgica è stata associata all'uso profilattico di ibuprofene.

### 5.2 Proprietà farmacocinetiche

#### Distribuzione

Nonostante la grande variabilità osservata nella popolazione prematura, le concentrazioni plasmatiche di picco sono di circa 35-40 mg/L dopo la somministrazione sia della dose di carico iniziale di 10 mg/kg che dell'ultima dose di mantenimento, a prescindere dall'età gestazionale e postnatale. Le concentrazioni residue sono dell'ordine di 10-15 mg/L a 24 ore dalla somministrazione dell'ultima dose di 5 mg/kg.

Le concentrazioni plasmatiche di enantiomero-S sono molto più elevate di quelle di enantiomero-R; questo fatto è prova di una rapida inversione chirale della forma R alla forma S in una percentuale simile a quella osservata negli adulti (circa 60%).

Il volume apparente di distribuzione è in media 200 mL/kg (da 62 a 350 secondo numerosi studi). Il volume centrale di distribuzione può dipendere dallo stato del dotto e diminuisce con la sua chiusura.

Studi *in vitro* suggeriscono che, analogamente agli altri FANS, ibuprofene si lega fortemente alle albumine plasmatiche, anche se all'apparenza in modo significativamente inferiore (95%) rispetto al plasma dell'adulto (99%). Nel siero dei neonati, ibuprofene compete con la bilirubina per i siti di legame con l'albumina, per cui è possibile che la frazione libera di bilirubina aumenti in presenza di concentrazioni elevate di ibuprofene.

#### Eliminazione

La velocità di eliminazione è marcatamente inferiore nei bambini più grandi e negli adulti, con un'emivita di eliminazione stimata di circa 30 ore (16-43). La clearance di entrambi gli enantiomeri aumenta con l'età gestazionale, almeno nell'intervallo compreso tra 24 e 28 settimane.

#### Relazione farmacocinetica/farmacodinamica

Nei neonati pretermine, ibuprofene riduce in modo significativo le concentrazioni plasmatiche di prostaglandine e dei loro metaboliti, in particolare la PGE2 e la 6-cheto-PGF-1-alfa. Tali livelli permanevano bassi fino a 72 ore nei neonati cui erano state somministrate 3 dosi di ibuprofene, mentre un nuovo aumento si osservava 72 ore dopo la somministrazione di una sola dose di ibuprofene.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Oltre ai dati inclusi negli altri paragrafi del presente Riassunto delle caratteristiche del prodotto, non vi sono dati preclinici ritenuti pertinenti alla sicurezza clinica. Ad eccezione di uno studio di tossicità acuta, non sono stati condotti ulteriori studi con ibuprofene su animali giovani.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Trometamolo  
Sodio cloruro  
Sodio idrossido (per aggiustamento pH)  
Acido cloridrico (per aggiustamento pH)  
Acqua per preparazioni iniettabili

### **6.2 Incompatibilità**

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6. La clorexidina non deve essere utilizzata per disinfettare la fiala, poiché non è compatibile con la soluzione di Ibuprofene Gen.Orph.

La soluzione di Ibuprofene Gen.Orph non deve venire a contatto con soluzioni acide, come alcuni antibiotici o diuretici. Dopo aver somministrato ogni prodotto, eseguire il lavaggio della linea di infusione (vedere paragrafo 6.6).

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni.

Per evitare qualsiasi possibile contaminazione microbiologica, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente dopo la prima apertura.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

2 mL di soluzione in una fiala di vetro incolore di tipo 1.

Ibuprofene Gen.Orph è fornito in confezioni da 4 fiale da 2 mL.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Come con tutti i prodotti per uso parenterale, ispezionare visivamente le fiale di Ibuprofene Gen.Orph prima dell'uso, per escludere la presenza di particolato e per verificare l'integrità del contenitore. Le fiale sono esclusivamente monouso; smaltire la soluzione residua non utilizzata.

Per l'asepsi della fiala prima del suo uso si raccomanda una soluzione di etanolo al 60% o di alcol isopropilico al 70%.

Quando si disinfetta la fiala con un antisettico, la fiala deve essere completamente asciutta prima di essere aperta per evitare qualunque contatto con la soluzione di Ibuprofene Gen.Orph.

Il volume richiesto da somministrare al neonato deve essere determinato in base al peso corporeo e iniettato per via endovenosa per infusione breve nell'arco di 15 minuti, preferibilmente senza diluirlo.

Per aggiustare il volume di iniezione, utilizzare soltanto soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) oppure soluzione di glucosio 50 mg/mL (5%) in una sacca priva di PVC.

Nei neonati pretermine il volume totale di soluzione iniettata deve tener conto del volume totale giornaliero di liquidi somministrati. Un volume massimo di 80 mL/kg/die deve, di regola, essere somministrato il primo giorno di vita; questo volume deve quindi essere aumentato progressivamente nelle 1-2 settimane successive (circa 20 mL/kg di peso alla nascita/die) fino a un volume massimo di 180 mL/kg di peso alla nascita/die.

Per evitare il contatto con soluzioni acide, prima e dopo la somministrazione di Ibuprofene Gen.Orph procedere al lavaggio della linea di infusione per 15 minuti con 1,5 - 2 mL di soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) o di glucosio 50 mg/mL (5%) in una sacca priva di PVC.

Dopo aver aperto la fiala, smaltire la soluzione residua non utilizzata.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Gen.Orph  
185 Bureaux de la Colline  
92213 Saint Cloud Cedex  
Francia

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/23/1791/001

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione:

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

## **A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Haupt Pharma  
1 rue Comte de Sinard  
26250 Livron-sur-Drôme  
Francia

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

### **SCATOLA DI CARTONE ESTERNA**

#### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Ibuprofene Gen.Orph 5 mg/mL soluzione iniettabile  
ibuprofene

#### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni mL contiene 5 mg di ibuprofene.  
Ogni fiala da 2 mL contiene 10 mg di ibuprofene

#### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Eccipienti: trometamolo, cloruro di sodio, idrossido di sodio, acido cloridrico, acqua per preparazioni iniettabili

#### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Soluzione iniettabile  
4 fiale da 2 mL

#### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso endovenoso per infusione breve.  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

#### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

#### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

#### **8. DATA DI SCADENZA**

Scad.  
Dal punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente

#### **9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Gen.Orph  
185 Bureaux de la Colline  
92213 Saint Cloud Cedex  
Francia

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/23/1791/001

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**ETICHETTA PER LA FIALA DI VETRO**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Ibuprofene Gen.Orph 5 mg/mL soluzione iniettabile  
ibuprofene  
uso e.v.

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

Vedere il foglio illustrativo

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

10 mg / 2 mL

**6. ALTRO**

**B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore**

### **Ibuprofene Gen.Orph 5 mg/mL soluzione iniettabile** ibuprofene

**Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

#### **Contenuto di questo foglio**

1. Cos'è Ibuprofene Gen.Orph e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Ibuprofene Gen.Orph
3. Come prendere Ibuprofene Gen.Orph
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Ibuprofene Gen.Orph
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### **1. Cos'è Ibuprofene Gen.Orph e a cosa serve**

Quando è nell'utero materno, il feto non ha bisogno di utilizzare i polmoni. Il feto ha un vaso sanguigno vicino al cuore chiamato dotto arterioso, che consente al sangue di aggirare la circolazione polmonare e di circolare nel resto del corpo.

Alla nascita, il neonato inizia ad usare i polmoni e, di regola, il dotto arterioso si chiude. In alcuni casi, tuttavia, ciò non accade. Il termine medico per questa condizione è "dotto arterioso pervio", cioè un dotto arterioso aperto. Questa condizione, che può causare problemi cardiaci al bambino, è molto più frequente nei neonati prematuri che in quelli a termine.

Ibuprofene Gen.Orph, somministrato al suo bambino, può facilitare la chiusura del dotto arterioso.

Il principio attivo contenuto in Ibuprofene Gen.Orph è ibuprofene. Ibuprofene Gen.Orph chiude il dotto arterioso inibendo la produzione di prostaglandina, una sostanza chimica naturalmente prodotta dall'organismo che mantiene aperto il dotto arterioso.

#### **2. Cosa deve sapere prima di prendere Ibuprofene Gen.Orph**

Ibuprofene Gen.Orph sarà somministrato al suo bambino esclusivamente da un operatore sanitario qualificato in un'unità specialistica di terapia intensiva neonatale.

#### **Non usi Ibuprofene Gen.Orph.**

- se il suo bambino è allergico (ipersensibile) a ibuprofene o ad uno qualsiasi degli altri componenti di Ibuprofene Gen.Orph;
- se il suo bambino ha un'infezione, con rischio per la vita, che non è stata trattata;
- se il suo bambino ha un sanguinamento in corso, in particolare emorragia intracranica (all'interno del cranio) e intestinale;
- se il suo bambino ha un ridotto numero di cellule del sangue denominate piastrine (trombocitopenia) o altri problemi di coagulazione del sangue;
- se il suo bambino ha problemi ai reni;
- se il suo bambino ha altri problemi al cuore in cui il dotto arterioso deve restare aperto per mantenere l'adeguata circolazione del sangue;
- se il suo bambino ha o si sospetta che abbia alcuni problemi intestinali (una malattia chiamata enterocolite necrotizzante).

### **Avvertenze e precauzioni**

- Prima del trattamento con Ibuprofene Gen.Orph, il suo bambino verrà sottoposto ad un esame del cuore per accertare che il dotto arterioso sia aperto.
- Ibuprofene Gen.Orph non deve essere somministrato nelle prime 6 ore di vita.
- Se si sospetta che il suo bambino abbia una malattia del fegato, i cui segni e sintomi comprendono la colorazione giallastra della pelle e degli occhi.
- Se il suo bambino ha un'infezione per la quale è in terapia, il medico somministrerà Ibuprofene Gen.Orph solo dopo aver valutato attentamente la condizione del bambino.
- Ibuprofene Gen.Orph deve essere somministrato con cautela al bambino dall'operatore sanitario, per evitare danno alla cute e ai tessuti circostanti.
- Dato che ibuprofene può ridurre la capacità di coagulazione del sangue, il bambino deve essere tenuto sotto osservazione per rilevare eventuali segni di sanguinamento prolungato.
- È possibile che nel bambino insorga sanguinamento intestinale e renale; per questo possono essere condotte analisi sulle feci e sulle urine per determinare l'eventuale presenza di sangue.
- Ibuprofene Gen.Orph può ridurre la quantità di urina eliminata dal bambino. Se ciò si verifica in misura notevole, il trattamento del bambino può essere interrotto fino a che il volume di urine ritorni normale.
- L'efficacia di Ibuprofene Gen.Orph può essere minore in neonati molto prematuri di età gestazionale inferiore alle 27 settimane.
- Sono state segnalate reazioni cutanee gravi in associazione al trattamento con Ibuprofene Gen.Orph. Interrompa il trattamento con Ibuprofene Gen.Orph e consulti immediatamente il medico se si manifestano eruzione cutanea, lesioni delle mucose, vescicole o altri segni di allergia, in quanto possono essere i primi segni di una reazione cutanea molto grave. Vedere paragrafo 4.

### **Altri medicinali e Ibuprofene Gen.Orph**

Informi il medico o il farmacista se il suo bambino sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Alcuni medicinali, se somministrati assieme a Ibuprofene Gen.Orph, possono causare effetti indesiderati. Questi sono descritti di seguito:

- il bambino può avere problemi di urinazione, per i quali sono stati prescritti dei diuretici. L'ibuprofene può ridurre l'effetto di questi medicinali;
- al bambino possono essere somministrati degli anticoagulanti (farmaci che impediscono la coagulazione del sangue). L'ibuprofene può aumentare l'effetto anticoagulante di questi prodotti;
- al bambino può essere somministrato ossido nitrico per migliorare l'ossigenazione del sangue. L'ibuprofene può aumentare il rischio di sanguinamento;
- al bambino possono essere somministrati corticosteroidi per prevenire l'infiammazione. L'ibuprofene può aumentare il rischio di perdita di sangue a livello gastrico ed intestinale.
- al bambino possono essere somministrati altri FANS: deve essere evitato l'uso concomitante di più di un FANS a causa dell'aumentato rischio di reazioni avverse;
- al bambino possono essere somministrati aminosidi (una famiglia di antibiotici) per il trattamento delle infezioni. L'ibuprofene può aumentarne la concentrazione nel sangue e così aumentare il rischio di tossicità per i reni e l'orecchio.

### **Ibuprofene Gen.Orph contiene sodio**

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per 2 mL, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

## **3. Come prendere Ibuprofene Gen.Orph**

Ibuprofene Gen.Orph deve essere somministrato ai neonati esclusivamente da un operatore sanitario qualificato in un'unità specialistica di terapia intensiva neonatale.

Un ciclo terapeutico è definito come tre dosi endovenose di Ibuprofene Gen.Orph somministrate ad intervalli di 24 ore. La dose da somministrare verrà calcolata in base al peso del neonato. È 10 mg/kg per la prima somministrazione e 5 mg/kg per la seconda e la terza.

Questa quantità calcolata verrà somministrata per infusione in una vena nell'arco di 15 minuti. Se, dopo questo primo ciclo di trattamento, il dotto arterioso non si chiude o si riapre, il medico può decidere di somministrare un secondo ciclo di trattamento al neonato.

Se dopo il secondo ciclo di trattamento il dotto arterioso non è ancora chiuso, può essere proposto l'intervento chirurgico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico del bambino o al farmacista.

#### **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

Tuttavia, è difficile differenziarli dalle complicanze frequenti che si manifestano nei neonati prematuri e dalle complicanze indotte dalla malattia.

I possibili effetti indesiderati sono elencati di seguito.

##### **Molto comune (può interessare più di una 1 persona su 10)**

- Riduzione del numero di piastrine nel sangue (trombocitopenia)
- Riduzione dei globuli bianchi denominati neutrofili (neutropenia)
- Aumento del livello di creatinina nel sangue
- Riduzione del livello di sodio nel sangue
- Problemi respiratori (displasia broncopolmonare).

##### **Comune (può interessare fino a 1 persona su 10)**

- Emorragia all'interno del cranio (emorragia intraventricolare) e lesione cerebrale (leucomalacia periventricolare)
- Emorragia polmonare
- Perforazione intestinale e lesione del tessuto intestinale (enterocolite necrotizzante)
- Volume ridotto delle urine, sangue nelle urine, ritenzione di liquidi.

##### **Non comune (può interessare fino a 1 persona su 100)**

- Insufficienza acuta della funzionalità renale
- Sanguinamento intestinale
- Contenuto di ossigeno nel sangue arterioso al di sotto della norma (ipossiemia).

##### **Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)**

- Perforazione dello stomaco.
- Un'eruzione cutanea diffusa, rossa e squamosa, con formazione di pustole sotto la pelle e vescicole localizzate principalmente sulle pieghe cutanee, sul tronco e sugli arti superiori accompagnate da febbre all'inizio del trattamento (pustolosi esantematica acuta generalizzata). Smetta di usare Ibuprofene Gen.Orph se si sviluppano questi sintomi e contatti immediatamente il medico. Vedere anche il paragrafo 2.

##### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## 5. Come conservare Ibuprofene Gen.Orph

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Dopo l'apertura, Ibuprofene Gen.Orph deve essere somministrato immediatamente.

Non usi questo medicinale se nota segni visibili di deterioramento della soluzione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## 6. Contenuto della confezione e altre informazioni

### Cosa contiene Ibuprofene Gen.Orph

- Il principio attivo è ibuprofene. Ogni mL contiene 5 mg di ibuprofene. Ogni fiala da 2 mL contiene 10 mg di ibuprofene.
- Gli altri componenti sono trometamolo, cloruro di sodio, idrossido di sodio (per l'aggiustamento del pH), acido cloridrico 25% (per l'aggiustamento del pH), acqua per preparazioni iniettabili. Vedere paragrafo 2. Ibuprofene Gen.Orph contiene sodio.

### Descrizione dell'aspetto di Ibuprofene Gen.Orph e contenuto della confezione

Ibuprofene Gen.Orph 5 mg/mL soluzione iniettabile è una soluzione limpida, da incolore a leggermente gialla.

Ibuprofene Gen.Orph 5 mg/ml soluzione iniettabile è fornito in scatole da quattro fiale da 2 mL.

### Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Gen.Orph  
185 Bureaux de la Colline  
92213 Saint Cloud Cedex  
Francia

### Produttore

Haupt Pharma  
1 rue Comte de Sinard  
26250 Livron-sur-Drôme  
Francia

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

### België/Belgique/Belgien

Gen.Orph  
Tél/Tel: +32 (0)496 85 87 49  
e-mail: [reg@studiopharma.be](mailto:reg@studiopharma.be)

### Lietuva

Gen.Orph  
Tel: +33 (0)1 47 71 04 50  
e-mail: [contact@gen-orph.com](mailto:contact@gen-orph.com)

### България

[Diacomerce EOOD](http://Diacomerce_EOOD)  
Тел.: +359 2 807 50 00  
E-mail: [diacommerce@diacommerce.bg](mailto:diacommerce@diacommerce.bg)

### Luxembourg/Luxemburg

Gen.Orph  
Tél/Tel.: +33 (0)1 47 71 04 50  
email: [contact@gen-orph.com](mailto:contact@gen-orph.com)

**Česká republika**

Gen. Orph  
Tel: +33 (0)1 47 71 04 50  
e-mail: [contact@gen-orph.com](mailto:contact@gen-orph.com)

**Danmark**

Gen.Orph  
Tlf: +46 (0)8 21 54 45  
e-mail:  
[pharmacovigilance.SE@propharmagroup.com](mailto:pharmacovigilance.SE@propharmagroup.com)

**Deutschland**

Gen.Orph  
Tel: +49 30 8560687897  
email:  
[pharmacovigilance.DE@propharmagroup.com](mailto:pharmacovigilance.DE@propharmagroup.com)

**Eesti**

[Gen.Orph](#)  
[Tel: +33 \(0\)1 47 71 04 50](tel:+33(0)147710450)  
[email: contact@gen-orph.com](mailto:contact@gen-orph.com)

**Ελλάδα**

Gen.Orph  
Τηλ: +33 (0)1 47 71 04 50  
email: [contact@gen-orph.com](mailto:contact@gen-orph.com)

**España**

Pharma International S.A.  
Tel: +34 915 635 856  
e-mail: [farmacovigilancia@pharmaintl.net](mailto:farmacovigilancia@pharmaintl.net)

**Francia**

Gen.Orph  
Tél.: +33 (0)1 47 71 04 50  
e-mail: [contact@gen-orph.com](mailto:contact@gen-orph.com)

**Hrvatska**

Gen.Orph  
Tel: +33 (0)1 47 71 04 50  
e-mail: [contact@gen-orph.com](mailto:contact@gen-orph.com)

**Ireland**

Gen.Orph  
Tel: +33 (0)1 47 71 04 50  
e-mail: [contact@gen-orph.com](mailto:contact@gen-orph.com)

**Ísland**

Gen.Orph  
Simi: +33 (0)1 47 71 04 50  
e-mail: [contact@gen-orph.com](mailto:contact@gen-orph.com)

**Italia**

Gen.Orph

**Magyarország**

Gen.Orph  
Tel.: +33 (0)1 47 71 04 50  
e-mail: [contact@gen-orph.com](mailto:contact@gen-orph.com)

**Malta**

Gen.Orph  
Tel: +33 (0)1 47 71 04 50  
e-mail: [contact@gen-orph.com](mailto:contact@gen-orph.com)

**Nederland**

Gen.Orph  
Tel: +32 (0)496 85 87 49  
e-mail: [reg@studiopharma.be](mailto:reg@studiopharma.be)

**Norge**

Gen.Orph  
Tlf: +46 (0)8 21 54 45  
e-mail: [pharmacovigilance.SE@propharmagroup.com](mailto:pharmacovigilance.SE@propharmagroup.com)

**Österreich**

Gen.Orph  
Tel : +33 (0)1 47 71 04 50  
e-mail: [contact@gen-orph.com](mailto:contact@gen-orph.com)

**Polska**

Gen.Orph  
Tel.: +33 (0)1 47 71 04 50  
e-mail: [contact@gen-orph.com](mailto:contact@gen-orph.com)

**Portugal**

Biojam, S.A.  
Tel: +351 212 697 912  
e-mail: [farmacovigilancia@phagecon.pt](mailto:farmacovigilancia@phagecon.pt)

**România**

Gen.Orph  
Tel: +33 (0)1 47 71 04 50  
e-mail: [contact@gen-orph.com](mailto:contact@gen-orph.com)

**Slovenija**

Gen.Orph  
Tel: +33 (0)1 47 71 04 50  
e-mail: [contact@gen-orph.com](mailto:contact@gen-orph.com)

**Slovenská republika**

**Gen.Orph**  
**Tel: +33 (0)1 47 71 04 50**  
**e-mail: [contact@gen-orph.com](mailto:contact@gen-orph.com)**

**Suomi/Finland**

Gen.Orph

Tel: +33 (0)1 47 71 04 50  
e-mail: [contact@gen-orph.com](mailto:contact@gen-orph.com)

**Κύπρος**  
Gen.Orph  
Tel: +33 (0)1 47 71 04 50  
e-mail: [contact@gen-orph.com](mailto:contact@gen-orph.com)

**Latvija**  
Gen.Orph  
Tel: +33 (0)1 47 71 04 50  
email: [contact@gen-orph.com](mailto:contact@gen-orph.com)

Puh/Tel : +46 (0)8 21 54 45  
e-mail: [pharmacovigilance.SE@propharmagroup.com](mailto:pharmacovigilance.SE@propharmagroup.com)

**Sverige**  
Gen.Orph  
Tel: +46 (0)8 21 54 45  
e-mail :  
[pharmacovigilance.SE@propharmagroup.com](mailto:pharmacovigilance.SE@propharmagroup.com)

**United Kingdom**  
Gen.Orph  
Tel: +33 (0)1 47 71 04 50  
email: [contact@gen-orph.com](mailto:contact@gen-orph.com)

### **Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

<----->

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Come con tutti i prodotti per uso parenterale, ispezionare visivamente le fiale di Ibuprofene Gen.Orph prima dell'uso, per escludere la presenza di particolato e per verificare l'integrità del contenitore. Le fiale sono esclusivamente monouso; smaltire la soluzione residua non utilizzata.

### **Posologia e modo di somministrazione (vedere anche paragrafo 3)**

Solo per uso endovenoso. Il trattamento con Ibuprofene Gen.Orph può essere eseguito esclusivamente presso un'unità di terapia intensiva neonatale, sotto la supervisione di un neonatologo esperto.

Un ciclo terapeutico è definito come tre dosi di Ibuprofene Gen.Orph da somministrare per via endovenosa ad intervalli di 24 ore.

Determinare la dose di ibuprofene a seconda del peso corporeo come indicato di seguito:

- 1<sup>a</sup> iniezione: 10 mg/kg,
- 2<sup>a</sup> e 3<sup>a</sup> iniezione: 5 mg/kg.

In caso di mancata chiusura del dotto arterioso nelle 48 ore successive all'ultima iniezione oppure in caso di riapertura dello stesso, è possibile somministrare un secondo ciclo di tre dosi, come illustrato in precedenza.

Qualora non si osservino cambiamenti anche dopo il secondo ciclo di terapia, può rendersi necessaria la chiusura chirurgica del dotto arterioso pervio.

In caso di anuria o oliguria manifesta dopo la prima o la seconda dose, non si deve somministrare la dose successiva fino a quando il volume di urine non si sia normalizzato.

### Modo di somministrazione

Ibuprofene Gen.Orph deve essere somministrato mediante infusione breve della durata di 15 minuti, preferibilmente non diluito. È possibile utilizzare una pompa di infusione per facilitarne la somministrazione.

Se necessario, aggiustare il volume di iniezione con soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) o di glucosio 50 mg/mL (5%) in sacca priva di PVC. Smaltire la soluzione residua non utilizzata.

Nei neonati pretermine il volume totale di soluzione iniettata deve tener conto del volume totale giornaliero di liquidi somministrati. Un volume massimo di 80 mL/kg/die deve, di regola, essere somministrato il primo giorno di vita; questo volume deve quindi essere aumentato progressivamente nelle 1-2 settimane successive (circa 20 mL/kg di peso alla nascita/die) fino a un volume massimo di 180 mL/kg di peso alla nascita/die.

### **Incompatibilità**

La clorexidina non è compatibile con la soluzione di Ibuprofene Gen.Orph e quindi non deve essere utilizzata per disinfettare la fiala. Per l'asepsi della fiala prima del suo uso si raccomanda una soluzione di etanolo al 60% o di alcol isopropilico al 70%.

Quando si disinfetta la fiala con un antisettico, la fiala deve essere completamente asciutta prima di essere aperta per evitare qualunque contatto con la soluzione di Ibuprofene Gen.Orph.

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione della soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) o della soluzione di glucosio 50 mg/mL (5%) in sacca priva di PVC.

Per evitare notevoli variazioni nel pH dovute alla presenza di medicinali acidi che possono restare nella linea di infusione, lavare quest'ultima prima e dopo la somministrazione di Ibuprofene Gen.Orph con 1,5 - 2 mL di soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) o di soluzione di glucosio 50 mg/mL (5%) in sacca priva di PVC.