

## **ANEXO I**

### **FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Ibuprofeno Gen.Orph 5 mg/ml solución inyectable

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada ml de la solución contiene 5 mg de ibuprofeno.

Cada ampolla de 2 ml contiene 10 mg de ibuprofeno.

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

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Solución inyectable.

Solución transparente de incolora a amarilla pálida.

El pH es de entre 7,5 y 8,5 y la osmolaridad es de entre 280 y 320 mOsm/kg.

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

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

### **4.2 Posología y forma de administración**

El tratamiento con Ibuprofeno Gen.Orph solo 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 Ibuprofeno Gen.Orph administradas a intervalos de 24 horas. La primera inyección deberá administrarse después de las 6 primeras horas de vida.

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

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

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

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:

Solo para vía intravenosa.

Ibuprofeno Gen.Orph deberá administrarse en forma de una infusión corta durante 15 minutos, preferiblemente sin diluir.

El volumen total de la solución inyectada deberá tener en cuenta el volumen total diario de líquidos administrados. Para consultar las instrucciones de manipulación del medicamento antes de la administración, ver la sección 6.6.

#### 4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- 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 necesaria la persistencia del conducto arterioso para un flujo sanguíneo pulmonar o sistémico satisfactorio (p. ej. atresia pulmonar, tetralogía de Fallot grave, coartación aórtica grave).
- Enterocolitis necrosante conocida o sospecha de la misma.

#### 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Antes de administrar Ibuprofeno Gen.Orph, 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 en las 6 horas siguientes al parto) en recién nacidos prematuros menores de 28 semanas de edad gestacional ha sido asociado a un aumento de los efectos adversos pulmonares y renales, Ibuprofeno Gen.Orph no deberá utilizarse de forma profiláctica a ninguna edad gestacional (ver secciones 4.8 y 5.1). En concreto, se comunicó hipoxemia grave con hipertensión pulmonar en 3 recién nacidos en el plazo de una hora de la primera infusión y remitió en el plazo de 30 minutos después de comenzar la terapia con óxido nítrico inhalado.

Si se presenta hipoxemia durante o después de la infusión de Ibuprofeno Gen.Orph, debe prestarse especial atención a la presión pulmonar.

Ya que se ha demostrado que el ibuprofeno *in vitro* desplaza la bilirrubina de su lugar de fijación a la albúmina, podría haber un aumento del riesgo de encefalopatía bilirrubínica en recién nacidos prematuros (ver sección 5.2). 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, Ibuprofeno Gen.Orph deberá utilizarse con cautela en presencia de una infección (ver también sección 4.3).

Ibuprofeno Gen.Orph 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 neonatos prematuros por si hubiera signos de hemorragia.

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

Al igual que otros AINE, se recomienda una monitorización de cerca de la función renal y gastrointestinal.

#### Reacciones cutáneas graves

En raras ocasiones se han notificado reacciones cutáneas graves, algunas de ellas mortales, como dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, en asociación con el uso de AINE (ver sección 4.8). Es posible que los pacientes tengan un mayor riesgo de sufrir estas reacciones al comienzo del tratamiento: la aparición de dicha reacción adversa ocurre en la mayoría de los casos durante el primer mes de tratamiento. Se ha notificado pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) y reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome DRESS) asociada a productos que contienen ibuprofeno. La administración de ibuprofeno se debe suspender ante los primeros signos o síntomas de reacciones cutáneas graves, como erupción cutánea, lesiones mucosas o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

En recién nacidos prematuros menores de 27 semanas de edad gestacional, se demostró que el índice de cierre del conducto arterioso (33% a 50%) era bajo con la pauta posológica recomendada (ver sección 5.1).

### Sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por 2 ml, esto es, esencialmente «exento de sodio».

## **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No está recomendado el uso concomitante de Ibuprofeno Gen.Orph con los siguientes medicamentos:

- diuréticos: el ibuprofeno puede reducir el efecto de los diuréticos; los diuréticos pueden aumentar el riesgo de nefrotoxicidad de los AINE en pacientes deshidratados.
- el ibuprofeno puede aumentar el efecto de los anticoagulantes y aumentar el riesgo de hemorragias.
- corticosteroides: el ibuprofeno puede aumentar el riesgo de hemorragia gastrointestinal.
- óxido nítrico: ya que los dos medicamentos inhiben la función plaquetaria, la combinación puede en teoría aumentar el riesgo de hemorragias.
- otros AINE: deberá evitarse el uso concomitante de más de un AINE debido al aumento del riesgo de reacciones adversas.
- aminoglicósidos: debido a que el ibuprofeno puede disminuir el aclaramiento de los aminoglicósidos, la administración concomitante de estos puede aumentar el riesgo de nefrotoxicidad y ototoxicidad (ver sección 4.4).

## **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

No procede.

## **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No procede.

## **4.8 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 ibuprofeno. Es difícil evaluar la causalidad de los efectos adversos comunicados en recién nacidos prematuros ya que podrían estar relacionados con las consecuencias hemodinámicas del conducto arterioso persistente al igual que con los efectos directos del ibuprofeno.

### Tabla de reacciones adversas

- A continuación, se enumeran en la tabla las reacciones adversas notificadas de acuerdo con el sistema de clasificación por órganos y sistemas MedDRA y por frecuencia. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes

( $\geq 1/1\ 000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1\ 000$ ), muy raras ( $< 1/10\ 000$ ) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

**Tabla 1: Tabla de reacciones adversas**

Clasificación por órganos y sistemas (SOC)	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Trombocitopenia, Neutropenia
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Hemorragia intraventricular, leucomalacia periventricular
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes	Displasia broncopulmonar*
	Frecuentes	Hemorragia pulmonar
	Poco frecuentes	Hipoxemia*
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Enterocolitis necrosante, perforación intestinal
	Poco frecuentes	Hemorragia gastrointestinal
	Frecuencia no conocida	Perforación gástrica
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuencia no conocida	Pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA), reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome DRESS)
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Oliguria, retención de líquidos, hematuria
	Poco frecuentes	Fallo renal agudo
Exploraciones complementarias	Muy frecuentes	Aumento de la creatinina en sangre, reducción de la glucemia
* ver a continuación		

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 ibuprofeno de forma profiláctica durante las primeras 6 horas de vida, se comunicó hipoxemia grave con hipertensión pulmonar en 3 recién nacidos menores de 28 semanas de edad gestacional. Esto se produjo en el plazo de una hora de la primera infusión y remitió en el plazo de 30 minutos después de la inhalación de óxido nítrico. Ha habido también notificaciones poscomercialización de hipertensión pulmonar en los casos en que se administró ibuprofeno a neonatos prematuros en el ámbito terapéutico.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

#### **4.9 Sobredosis**

No se han descrito casos de sobredosis con ibuprofeno intravenoso en recién nacidos prematuros.

Sin embargo, se han descrito casos de sobredosis en recién nacidos y niños que recibieron ibuprofeno por vía oral: se ha observado depresión del SNC, convulsiones, trastornos gastrointestinales, bradicardia, hipotensión, apnea, insuficiencia renal y hematuria.

Se ha comunicado que una sobredosis masiva (hasta más de 1 000 mg/kg) induce coma, acidosis metabólica e insuficiencia renal transitoria. Todos los pacientes se recuperaron con tratamiento convencional. Solo se ha publicado una muerte registrada: tras una sobredosis de 469 mg/kg, un niño de 16 meses desarrolló un episodio apneico con convulsiones y una neumonía por aspiración mortal.

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

El uso prolongado a dosis superiores a las recomendadas o la sobredosis pueden provocar acidosis tubular renal e hipocalemia.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: otros preparados cardíacos, código ATC: C01 EB16

El ibuprofeno es un AINE que presenta una actividad antiinflamatoria, analgésica y antipirética. El ibuprofeno es una mezcla racémica de enantiómeros S(+) y R(-). Los estudios *in vivo* e *in vitro* indican que el isómero S(+) es el responsable de la actividad clínica. El ibuprofeno es un inhibidor no selectivo de la ciclooxigenasa, lo que produce una reducción de la síntesis de prostaglandinas. Ya que las prostaglandinas están implicadas en la persistencia del conducto arterioso después del nacimiento, se cree que este efecto es el mecanismo principal de acción del ibuprofeno en esta indicación.

En un estudio de dosis y respuesta con ibuprofeno en 40 recién nacidos prematuros, el índice de cierre del conducto arterioso asociado a la pauta posológica de 10-5-5 mg/kg fue del 75 % (6/8) en neonatos de 27-29 semanas de gestación y del 33 % (2/6) en neonatos de 24-26 semanas de gestación.

El uso profiláctico de ibuprofeno en los primeros 3 días de vida (comenzando en las 6 horas siguientes al parto) en recién nacidos prematuros menores de 28 semanas de edad gestacional se asoció a un aumento de la incidencia de insuficiencia renal y efectos adversos pulmonares, incluyendo hipoxia, hipertensión pulmonar y hemorragia pulmonar, en comparación con el uso curativo. Por el contrario, se asoció una menor incidencia de hemorragia intraventricular neonatal de grado III-IV y de ligadura quirúrgica al uso profiláctico de ibuprofeno.

### **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

#### Distribución

Aunque se observa una gran variabilidad en la población prematura, se determinan concentraciones plasmáticas máximas alrededor de 35-40 mg/l después de la dosis de carga inicial de 10 mg/kg al igual que después de la última dosis de mantenimiento, indistintamente de la edad gestacional y posnatal. Las concentraciones residuales son de aproximadamente 10-15 mg/l 24 horas después de la última dosis de 5 mg/kg.

Las concentraciones plasmáticas del enantiómero S son mucho más altas que las del enantiómero R, lo que refleja una inversión quiral rápida de la forma R a la forma S en una proporción similar a los adultos (aproximadamente 60%).

El volumen de distribución aparente medio es de 200 ml/kg (de 62 a 350 según diversos estudios). El volumen de distribución central podría depender del estado del conducto y reducirse a medida que se cierra el mismo.

Los estudios *in vitro* indican que, al igual que otros AINE, el ibuprofeno se fija en gran medida a la albúmina plasmática, aunque esto parece ser significativamente menor (95 %) en comparación con el plasma de adultos (99 %). El ibuprofeno compite con la bilirrubina en la fijación a la albúmina en el suero de los recién nacidos y, como consecuencia, la fracción de bilirrubina libre podría aumentar con concentraciones altas de ibuprofeno.

### Eliminación

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

### Relación farmacocinética/farmacodinámica

En recién nacidos prematuros, el ibuprofeno redujo de forma significativa las concentraciones plasmáticas de las prostaglandinas y de sus metabolitos, especialmente PGE2 y 6-ceto-PGF-1-alfa. Se mantuvieron niveles bajos hasta 72 horas en neonatos que recibieron 3 dosis de ibuprofeno, mientras que se observaron aumentos posteriores, a las 72 horas tras una sola dosis de ibuprofeno.

## **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

No existen datos preclínicos que se consideren relevantes para la seguridad clínica más allá de los datos incluidos en otras secciones de esta Ficha técnica o Resumen de las características del producto. A excepción de un estudio de toxicidad tras una sola dosis, no se han realizado estudios adicionales en animales jóvenes con ibuprofeno.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Trometamol  
Cloruro sódico  
Hidróxido sódico (para ajustar el pH)  
Ácido clorhídrico (para ajustar el pH)  
Agua para preparaciones inyectables.

### **6.2 Incompatibilidades**

Este medicamento no debe mezclarse con otros excepto con los mencionados en la sección 6.6. No debe utilizarse clorhexidina para desinfectar el cuello de la ampolla porque no es compatible con la solución de Ibuprofeno Gen.Orph.

La solución de Ibuprofeno Gen.Orph 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 sección 6.6).

### **6.3 Periodo de validez**

3 años.

A fin de evitar cualquier posible contaminación microbiológica, el producto deberá utilizarse inmediatamente una vez abierto.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

No requiere condiciones especiales de conservación.

## **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

2 ml de solución en una ampolla incolora de vidrio tipo 1.

Ibuprofeno Gen.Orph se suministra en envases de 4 ampollas de 2 ml.

## **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

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

Para realizar la asepsia de la ampolla antes de su uso, se recomienda utilizar etanol 60 % o bien alcohol isopropílico 70 %.

Con el fin de evitar toda interacción con la solución de Ibuprofeno Gen.Orph durante la desinfección del cuello de la ampolla con un antiséptico, la ampolla debe estar completamente seca antes de su apertura.

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

Utilice únicamente solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) o solución de glucosa 50 mg/ml (5 %) en bolsa sin PVC 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 Ibuprofeno Gen.Orph, y a fin de evitar el contacto con cualquier solución ácida, aclare la vía de infusión durante 15 minutos con entre 1,5 y 2 ml de solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) o de glucosa 50 mg/ml (5 %) en bolsa sin PVC.

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

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

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/23/1791/001

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

Fecha de la primera autorización: 16 Febrero 2024

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

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

## **B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

## **C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

- **Informes periódicos de seguridad (IPS)**

Los requerimientos para la presentación de los IPS para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

## **D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

- **Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.

Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

## **A. ETIQUETADO**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**CAJA DE CARTÓN**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Ibuprofeno Gen.Orph 5 mg/ml solución inyectable  
Ibuprofeno

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada ml contiene 5 mg de ibuprofeno.  
Cada ampolla de 2 ml contiene 10 mg de ibuprofeno.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Excipientes: trometamol, cloruro sódico, hidróxido sódico, ácido clorhídrico, agua para preparaciones inyectables.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Solución inyectable  
4 ampollas de 2 ml

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Para vía intravenosa en forma de una perfusión corta  
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD  
Desde el punto de vista microbiológico, el producto deberá utilizarse de inmediato.

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/23/1791/001

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**ETIQUETADO DE LA AMPOLLA DE CRISTAL**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Ibuprofeno Gen.Orph 5 mg/ml solución inyectable  
Ibuprofeno  
IV

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

Véase prospecto

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES**

10 mg / 2 ml

**6. OTROS**

## **B. PROSPECTO**

## **Prospecto: Información para el usuario**

### **Ibuprofeno Gen.Orph 5 mg/ml solución inyectable**

Ibuprofeno

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

#### **Contenido del prospecto**

1. Qué es Ibuprofeno Gen.Orph y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Ibuprofeno Gen.Orph
3. Cómo tomar Ibuprofeno Gen.Orph
4. Posibles efectos adversos
5. Cómo almacenar Ibuprofeno Gen.Orph
6. Contenido del envase e información adicional

#### **1. Qué es Ibuprofeno Gen.Orph y para qué se utiliza**

Mientras el bebé está dentro del útero de la madre, no necesita utilizar los pulmones. Los fetos tienen un vaso sanguíneo denominado conducto arterioso cerca del corazón que permite que la sangre del bebé no entre en los pulmones y circule por el resto del cuerpo.

Cuando el bebé nace, y comienza a utilizar los pulmones, el conducto arterioso normalmente se cierra. Sin embargo, en algunos casos, esto no ocurre. El término médico para esta afección es «conducto arterioso persistente», es decir, un conducto arterioso abierto. Esto puede producir problemas cardíacos en su bebé. Esta afección es mucho más frecuente en los recién nacidos prematuros que en los que nacen a término.

Ibuprofeno Gen.Orph, al administrarse al bebé, puede ayudar a cerrar el conducto arterioso.

El principio activo de Ibuprofeno Gen.Orph es ibuprofeno. Ibuprofeno Gen.Orph cierra el conducto arterioso mediante la inhibición de la producción de la prostaglandina, una sustancia química que se produce de forma natural en el cuerpo que mantiene abierto el conducto arterioso.

#### **2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Ibuprofeno Gen.Orph**

Ibuprofeno Gen.Orph solo se administrará a su bebé en una unidad de cuidados intensivos neonatal por profesionales sanitarios cualificados.

#### **No utilice Ibuprofeno Gen.Orph**

- si su bebé es alérgico (hipersensible) al ibuprofeno o a cualquiera de los demás componentes de Ibuprofeno Gen.Orph;
- si su bebé tiene una infección que ponga la vida en peligro que no haya sido tratada;
- si su bebé presenta hemorragias, especialmente si la hemorragia está dentro del cráneo o en los intestinos;
- si su bebé presenta una disminución de las células sanguíneas llamadas plaquetas (trombocitopenia) u otros problemas de coagulación de la sangre;
- si su bebé tiene problemas renales;
- si su bebé tiene otros problemas en el corazón que requieran que el conducto arterioso permanezca abierto para mantener una circulación adecuada de la sangre;

- si su bebé tiene o se sospecha que tenga ciertos problemas en los intestinos (una enfermedad llamada enterocolitis necrosante).

### **Advertencias y precauciones**

- Antes de iniciar el tratamiento con Ibuprofeno Gen.Orph, se realizará una exploración del corazón del bebé para confirmar que el conducto arterioso está abierto.
- Ibuprofeno Gen.Orph no deberá administrarse en las primeras 6 horas de vida
- si se sospecha que su bebé tiene enfermedad hepática, cuyos signos y síntomas incluyen piel y ojos amarillentos.
- Si su bebé ya padece una infección que se está tratando, el médico tratará a su bebé con Ibuprofeno Gen.Orph únicamente después de evaluar cuidadosamente el estado de su bebé.
- El personal sanitario deberá administrar Ibuprofeno Gen.Orph con precaución a su bebé, a fin de evitar daños en la piel y los tejidos circundantes.
- El ibuprofeno puede reducir la capacidad de coagulación de la sangre de su bebé. Por lo tanto, se deberá vigilar a su bebé por si hubiera signos de hemorragia prolongada.
- Su bebé puede desarrollar algo de hemorragia en los intestinos y riñones. A fin de detectar esto, se podrán analizar las heces y la orina de su bebé para determinar la presencia de sangre en los mismos.
- Ibuprofeno Gen.Orph puede reducir la cantidad de orina expulsada por su bebé. En caso de ser significativa, podrá interrumpirse el tratamiento de su bebé hasta que el volumen de orina vuelva a los niveles normales.
- Ibuprofeno Gen.Orph puede ser menos eficaz en bebés muy prematuros menores de 27 semanas de edad gestacional.
- Se han notificado reacciones cutáneas graves asociadas al tratamiento con Ibuprofeno Gen.Orph. Su médico deberá interrumpir el tratamiento con Ibuprofeno Gen.Orph inmediatamente si experimenta alguno de los siguientes efectos adversos: erupción cutánea, lesiones en las membranas mucosas, ampollas u otros signos de alergia, ya que estos pueden ser los primeros signos de una reacción cutánea muy grave. Ver sección 4.
- Se ha identificado la reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome DRESS) como un riesgo potencial asociado al ibuprofeno. Su médico deberá interrumpir el tratamiento con Ibuprofeno Gen.Orph inmediatamente si experimenta alguno de los siguientes efectos adversos: erupción cutánea, fiebre, inflamación de los ganglios linfáticos y aumento del nivel de eosinófilos (un tipo de glóbulos blancos).

### **Uso de Ibuprofeno Gen.Orph con otros medicamentos**

Informe a su médico o farmacéutico si su bebé está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

Ciertos medicamentos, si se administran junto con Ibuprofeno Gen.Orph, pueden producir reacciones adversas. Éstas se mencionan a continuación:

- su bebé puede tener problemas para expulsar la orina y es posible que le hayan recetado diuréticos. El ibuprofeno podría reducir el efecto de estos medicamentos.
- a su bebé, le pueden estar administrando anticoagulantes (medicamentos que evitan que la sangre coagule). El ibuprofeno podrá aumentar el efecto anticoagulante de este producto.
- a su bebé, le pueden administrar óxido nítrico para mejorar la oxigenación de la sangre. El ibuprofeno podría aumentar el riesgo de hemorragias.
- a su bebé, le pueden administrar corticoesteroides para evitar una inflamación. El ibuprofeno podría aumentar el riesgo de hemorragias en el estómago y en los intestinos.
- a su bebé, le podrían administrar otros AINE: debe evitarse el uso concomitante de más de un AINE debido al aumento del riesgo de reacciones adversas.
- con el fin de tratar una infección es posible que a su bebé se le administren aminoglicósidos (una familia de antibióticos). El ibuprofeno puede aumentar las concentraciones sanguíneas de estos y así incrementar el riesgo de toxicidad sobre el riñón y el oído.

### **Ibuprofeno Gen.Orph contiene sodio**

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por 2 ml, esto es, esencialmente «exento de sodio».

### 3. Cómo tomar Ibuprofeno Gen.Orph

A su bebé, únicamente le administrará Ibuprofeno Gen.Orph un profesional del sector sanitario cualificado en una unidad de cuidados intensivos neonatal especial.

Un ciclo de terapia se define como tres inyecciones de Ibuprofeno Gen.Orph por vía intravenosa administradas a intervalos de 24 horas. La dosis a administrar se calculará a partir del peso de su bebé. Son 10 mg/kg para la primera administración y 5 mg/kg para la segunda y tercera administración.

Esta cantidad calculada se administrará mediante infusión en una vena durante un período de 15 minutos.

Si después de este primer ciclo de tratamiento, el conducto arterioso no está cerrado o vuelve a abrirse, el médico de su bebé podrá decidir administrar un segundo ciclo de tratamiento.

Si después del segundo ciclo de tratamiento, el conducto arterioso sigue sin cerrarse, se podrá proponer entonces una cirugía.

#### **Si se administra a su bebé más Ibuprofeno Gen.Orph del que debe:**

Si se administra a su bebé más Ibuprofeno Gen.Orph del que debe, hable con el médico de su bebé sobre los riesgos y las medidas a tomar. Los síntomas de sobredosis pueden incluir adormecimiento, pérdida de conocimiento, coma, convulsiones, problemas gastrointestinales, frecuencia cardíaca baja, presión arterial baja, problemas respiratorios o parada respiratoria, sangre en la orina, incapacidad de los riñones para funcionar correctamente, exceso de ácido en la sangre y concentraciones bajas de potasio en la sangre.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte al médico o farmacéutico de su bebé.

### 4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Sin embargo, es difícil distinguirlos de complicaciones frecuentes que se producen en bebés prematuros y complicaciones debidas a la enfermedad.

Los posibles efectos adversos se enumeran a continuación.

#### **Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)**

- Disminución del número de plaquetas en la sangre (trombocitopenia)
- Disminución del número de glóbulos blancos llamados neutrófilos (neutropenia)
- Aumento del nivel de creatinina en sangre
- Disminución del nivel de sodio en sangre
- Problemas respiratorios (displasia broncopulmonar)

#### **Frecuentes (pueden afectar a hasta 1 de cada 10 personas)**

- Hemorragia en el interior del cráneo (hemorragia intraventricular) y lesión cerebral (leucomalacia periventricular)
- Hemorragia pulmonar
- Perforación de los intestinos y lesión del tejido intestinal (enterocolitis necrosante)
- Disminución del volumen de orina expulsada, sangre en la orina, retención de líquidos

#### **Poco frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 100 personas)**

- Insuficiencia renal aguda
- Hemorragia intestinal
- Contenido de oxígeno por debajo de los valores normales en la sangre arterial (hipoxemia)

#### **Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)**

- Perforación del estómago
- Erupción generalizada roja escamosa, con bultos debajo de la piel y ampollas localizados principalmente en los pliegues cutáneos, el tronco y las extremidades superiores, que se acompaña de fiebre al inicio del tratamiento (pustulosis exantemática generalizada aguda). Deje de usar Ibuprofeno Gen.Orph si presenta estos síntomas y solicite atención médica de inmediato. Ver también la sección 2.
- Reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos: se puede producir una reacción cutánea grave conocida como síndrome DRESS. Los síntomas de síndrome DRESS incluyen erupción cutánea, fiebre, inflamación de los ganglios linfáticos y aumento del nivel de eosinófilos (un tipo de glóbulos blancos).

#### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

### **5. Cómo almacenar Ibuprofeno Gen.Orph**

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta y la caja después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No requiere condiciones especiales de conservación.

Una vez abierto, Ibuprofeno Gen.Orph debe administrarse de inmediato.

No utilice este medicamento si observa indicios visibles de deterioro de la solución.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

### **6. Contenido del envase e información adicional**

#### **Qué contiene Ibuprofeno Gen.Orph**

- El principio activo es ibuprofeno. Cada ml contiene 5 mg de ibuprofeno. Cada ampolla de 2 ml contiene 10 mg de ibuprofeno.
- Los demás componentes son trometamol, cloruro sódico, hidróxido sódico (para ajustar el pH), ácido clorhídrico (para ajustar el pH) y agua para inyectables. Véase el punto 2. Ibuprofeno Gen.Orph contiene sodio.

#### **Aspecto de Ibuprofeno Gen.Orph y contenido del envase**

Ibuprofeno Gen.Orph 5 mg/ml solución inyectable es una solución transparente de incolora a amarilla pálida.

Ibuprofeno Gen.Orph 5 mg/ml solución inyectable se presenta en cajas de cuatro ampollas de 2 ml.

#### **Titular de la autorización de comercialización**

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

**Responsable de la fabricación**

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

Диакомерс ЕООД  
Тел.: +359 2 807 50 00  
e-mail: [diacommerce@diacommerce.bg](mailto:diacommerce@diacommerce.bg)

**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  
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**

Biojam España, S.L.  
Tel: +34 683 13 71 84  
e-mail: [drugsafety.es@phagecon.pt](mailto:drugsafety.es@phagecon.pt)

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**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)

**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)

**Irlanda**

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**

Biovalley Investments Partner s.p.a.  
Tel: +39 040 899 2219  
e-mail: [info@biovalleyinvestmentspartner.it](mailto:info@biovalleyinvestmentspartner.it)

**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)

**Portugal**

Biojam, S.A.  
Tel: +351 212 697 910  
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  
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)

**Fecha de la última revisión de este prospecto:**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

<----->

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:

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

**Posología y forma de administración (ver también sección 3)**

Solo para uso intravenoso. El tratamiento con Ibuprofeno Gen.Orph solo puede realizarse en una unidad de cuidados intensivos neonatal bajo la supervisión de un neonatólogo con experiencia.

Un ciclo de terapia se define como tres dosis intravenosas de Ibuprofeno Gen.Orph administradas a intervalos de 24 horas.

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

- 1.<sup>a</sup> inyección: 10 mg/kg,
- 2.<sup>a</sup> y 3.<sup>a</sup> 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.

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

#### Forma de administración:

Ibuprofeno Gen.Orph deberá administrarse en forma de una infusión corta durante 15 minutos, preferiblemente sin diluir. A fin de facilitar la administración, podrá utilizarse una bomba de infusión. En caso necesario, el volumen de la inyección podrá ajustarse con solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) o con solución inyectable de glucosa 50 mg/ml (5 %) en bolsa sin PVC. Deberá desecharse cualquier parte de la solución sin utilizar.

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.

#### **Incompatibilidades**

No debe utilizarse clorhexidina para desinfectar el cuello de la ampolla porque no es compatible con la solución de Ibuprofeno Gen.Orph. Por tanto, para realizar la asepsia de la ampolla antes de su uso, se recomienda utilizar etanol 60% o bien alcohol isopropílico 70%.

Con el fin de evitar toda interacción con la solución de Ibuprofeno Gen.Orph durante la desinfección del cuello de la ampolla con un antiséptico, la ampolla debe estar completamente seca antes de su apertura.

Este medicamento no deberá mezclarse con otros medicamentos excepto con solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) o con solución de glucosa 50 mg/ml (5 %) en bolsa sin PVC.

A fin de evitar cualquier variación sustancial del pH debida a la presencia de medicamentos ácidos que pudieran permanecer en la vía de infusión, se deberá aclarar la vía antes y después de la administración de Ibuprofeno Gen.Orph con de 1,5 a 2 ml de solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) o de glucosa 50 mg/ml (5 %) en bolsa sin PVC.