

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Ibuprofen Gen.Orph 5 mg/ml otopina za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml otopine sadrži 5 mg ibuprofena.

Jedna ampula od 2 ml sadrži 10 mg ibuprofena.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju

Bistra, bezbojna do blago žuta otopina.

pH vrijednost je između 7,5 i 8,5, a osmolalnost između 280 i 320 mOsm/kg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje hemodinamski značajnog otvorenog arterijskog duktusa u nedonoščadi gestacijske dobi manje od 34 tjedna.

4.2 Doziranje i način primjene

Terapiju lijekom Ibuprofen Gen.Orph treba provoditi isključivo u jedinici za intenzivno liječenje novorođenčadi pod nadzorom iskusnog neonatologa.

Doziranje

Ciklus terapije definiran je kao tri intravenske injekcije lijeka Ibuprofen Gen.Orph primijenjene u razmacima od 24 sata. Prvu injekciju treba dati nakon prvih 6 sati života.

Dozu ibuprofena treba prilagoditi prema tjelesnoj težini djeteta kako slijedi:

- 1. injekcija: 10 mg/kg
- 2. i 3. injekcija: 5 mg/kg

Ako se nakon prve ili druge doze pojave anurija ili manifestna oligurija, s idućom dozom treba pričekati dok se izlučivanje urina ne vrati na normalne vrijednosti.

Ukoliko se arterijski duktus ne zatvori 48 sati nakon primjene posljednje injekcije ili se ponovno otvori, može se ponoviti ciklus liječenja s 3 doze kao što je opisano gore.

Ako je stanje nepromijenjeno i nakon drugog ciklusa liječenja, možda će biti nužan operativni zahvat radi zatvaranja otvorenog arterijskog duktusa.

Način primjene

Samo za intravensku primjenu.

Ibuprofen Gen.Orph treba primijeniti u kratkotrajnoj infuziji tijekom 15 minuta, najbolje nerazrijeđen.

Ukupni volumen injicirane otopine treba uračunati u ukupni primijenjeni dnevni volumen tekućine. Za upute o rukovanju lijekom prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Infekcija koja ugrožava život;
- Aktivno krvarenje, osobito intrakranijalno ili gastrointestinalno krvarenje;
- Trombocitopenija ili poremećaj zgrušavanja;
- Značajno oštećenje bubrežne funkcije;
- Prirođena bolest srca kod koje je postojanje otvorenog arterijskog duktusa neophodno za zadovoljavajuće održavanje plućnog ili sistemskog protoka krvi (npr. kod atrezije plućne arterije, teške tetralogije Fallot, teške koarktacije aorte);
- Nekrotizirajući enterokolitis ili sumnja na njega.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Prije primjene lijeka Ibuprofen Gen.Orph potrebno je napraviti pregled srca ultrazvukom s ciljem otkrivanja hemodinamski značajnog otvorenog arterijskog duktusa te isključenja pulmonalne hipertenzije i prirođene bolesti srca ovisne o arterijskom duktusu.

Kako je profilaktička primjena u prva 3 dana života (počevši unutar prvih 6 sati od rođenja) u nedonoščadi gestacijske dobi manje od 28 tjedana bila povezana s većom učestalosti plućnih i bubrežnih nuspojava, Ibuprofen Gen.Orph se ne smije primjenjivati u profilaktičke svrhe u bilo kojoj gestacijskoj dobi (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1). Posebice, teška hipoksemija s pulmonalnom hipertenzijom zabilježena je u troje dojenčadi tijekom prvog sata nakon prve injekcije, a stanje se normaliziralo u roku od 30 minuta od početka terapije inhalacijom dušikovog (II) oksida.

Ako se hipoksemija pojavi tijekom ili nakon infuzije lijeka Ibuprofen Gen.Orph, posebnu pažnju treba obratiti na plućni tlak.

Kako su rezultati *in vitro* ispitivanja pokazali da ibuprofen istiskuje bilirubin s njegova veznog mjesta na albuminu, rizik od encefalopatije uzrokovane bilirubinom u nedonoščadi može biti povećan (vidjeti dio 5.2). Stoga se ibuprofen ne smije primijeniti u nedonoščadi sa značajno povišenom razinom bilirubina.

Kao nesteroidni protuupalni lijek (NSAIL), ibuprofen može prikriti uobičajene znakove i simptome infekcije. Ibuprofen Gen.Orph se stoga u prisustvu infekcije mora primijeniti s oprezom (također vidjeti dio 4.3).

Ibuprofen Gen.Orph treba pažljivo primijeniti da se izbjegne ektravazacija i posljedična iritacija okolnog tkiva.

Kako ibuprofen može inhibirati agregaciju trombocita, treba obratiti pažnju na znakove krvarenja u nedonoščadi.

Kako ibuprofen može smanjiti klirens aminoglikozida, tijekom njihove istodobne primjene s ibuprofenom preporučuje se strogo praćenje njihove razine u serumu.

Preporučuje se pažljivo praćenje bubrežne i probavne funkcije.

Teške kožne reakcije

Ozbiljne kožne reakcije, neke od njih i sa smrtnim ishodom, uključujući ekfolijativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu, rijetko su prijavljene povezano s primjenom nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAIL) (vidjeti dio 4.8). Čini se kako je najveći rizik pojave ovih reakcija na samom početku terapije, a reakcije su u većini slučajeva nastupile tijekom

prvog mjeseca liječenja. Akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP) i reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS sindrom [engl. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*]) prijavljene su povezano s liječenjem lijekovima koji sadrže ibuprofen. Liječenje ibuprofenom potrebno je prekinuti pri prvoj pojavi znakova i simptoma teških kožnih reakcija, poput kožnog osipa, mukoznih lezija ili bilo kojeg drugog znaka preosjetljivosti.

U nedonoščadi gestacijske dobi manje od 27 tjedana, pokazalo se da je stopa zatvaranja arterijskog duktusa (33 do 50%) mala pri primjeni lijeka u preporučenim dozama (vidjeti dio 5.1).

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija u 2 ml, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ne preporučuje se istodobna primjena lijeka Ibuprofen Gen.Orph sa sljedećim lijekovima:

- diureticima: ibuprofen može smanjiti učinak diuretika; diuretici mogu povećati rizik od nefrotoksičnosti NSAIL-a u dehidriranih bolesnika;
- antikoagulantima: ibuprofen može pojačati učinak antikoagulanasa i povećati rizik od krvarenja;
- kortikosteroidima: ibuprofen može povećati rizik od gastrointestinalnog krvarenja;
- dušikovim (II) oksidom: kako oba lijeka inhibiraju funkciju trombocita, njihova istodobna primjena teoretski može povećati rizik od krvarenja;
- ostalim NSAIL-ovima: ne preporučuje se istodobna primjena ibuprofena s ostalim NSAIL-ovima zbog povećanog rizika od nuspojava;
- aminoglikozidima: kako ibuprofen može smanjiti klirens aminoglikozida, njihovom istodobnom primjenom povećava se rizik od nefrotoksičnosti i ototoksičnosti (vidjeti dio 4.4).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Nije primjenjivo.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nije primjenjivo.

4.8 Nuspojave

Trenutno su dostupni podaci o oko 1000 nedonoščadi što iz literature što iz kliničkih ispitivanja s ibuprofenom. Uzročnu povezanost zabilježenih štetnih događaja u nedonoščadi teško je utvrditi s obzirom da oni mogu biti hemodinamske posljedice otvorenog arterijskog duktusa kao i izravni učinci ibuprofena.

Tablični prikaz nuspojava

- Nuspojave su navedene u tablici u nastavku prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti prema MedDRA-i. Učestalost je određena kako slijedi: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\,000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane od ozbiljnijih prema manje ozbiljnim.

Tablica 1. Tablični prikaz nuspojava

Klasifikacija organskih sustava (SOC)	Učestalost	Nuspojava
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Vrlo često:	trombocitopenija, neutropenija

Poremećaji živčanog sustava	Često:	intraventrikularno krvarenje, periventrikularna leukomalacija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Vrlo često:	bronhopulmonarna displazija*
	Često:	plućno krvarenje
	Manje često:	hipoksemija*
Poremećaji probavnog sustava	Često:	nekrotizirajući enterokolitis, perforacija crijeva
	Manje često:	gastrointestinalno krvarenje
	Nepoznato:	perforacija želuca
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Nepoznato:	akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP), reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS sindrom)
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Često:	oligurija, zadržavanje tekućine, hematurija
	Manje često:	akutno zatajenje bubrega
Pretrage	Vrlo često:	povišena razina kreatinina, snížena vrijednost natrija u krvi
* vidjeti niže		

U kliničkom ispitivanju liječenja u koje je bilo uključeno 175 nedonoščadi gestacijske dobi manje od 35 tjedana, incidencija bronhopulmonalne displazije sa 36 tjedana nakon začeca bila je 13/81 (16%) pri primjeni indometacina u usporedbi s 23/94 (24%) pri primjeni ibuprofena.

U kliničkom ispitivanju gdje je ibuprofen primjenjivan profilaktički tijekom prvih 6 sati života, teška hipoksemija s pulmonalnom hipertenzijom prijavljena je u troje nedonoščadi gestacijske dobi manje od 28 tjedana. Ova nuspojava se javila unutar jednog sata od prve infuzije i povukla se unutar 30 minuta nakon inhalacije dušikovog (II) oksida. Postoje i poslijemarketniški izvještaji o pulmonarnoj hipertenziji kada je ibuprofen primijenjen nedonoščadi u terapijskim indikacijama.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojave: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Do sada nije prijavljen niti jedan slučaj predoziranja ibuprofenom, primijenjenim intravenski u nedonoščadi.

Međutim, predoziranje je opisano u dojenčadi i djece u kojih je ibuprofen bio primijenjen peroralno. Uočeni su depresija središnjeg živčanog sustava, napadaji, gastrointestinalni poremećaji, bradikardija, hipotenzija, apneja, poremećaj funkcije bubrega i hematurija. Izrazito visoke doze (više od 1000 mg/kg) izazvale su komu, metaboličku acidozu i prolaznu bubrežnu insuficijenciju. Svi bolesnici su se oporavili uz uobičajenu terapiju. Objavljeno je da je zabilježen jedan smrtni slučaj: nakon predoziranja s 469 mg/kg, 16-mjesečno dijete razvilo je apneju s napadajima te aspiracijsku pneumoniju sa smrtnim ishodom.

Liječenje predoziranja ibuprofenom je prvenstveno potporno.

Produljena primjena doza većih od preporučenih ili predoziranje mogu dovesti do renalne tubularne acidoze i hipokalijemije.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: ostali pripravci s učinkom na srce, ATK oznaka: C01 EB16

Ibuprofen je NSAIL s protuupalnim, analgetskim i antipiretskim učinkom. Ibuprofen je racemična smjesa S(+) i R(-) enantiomera. *In vivo* i *in vitro* studije pokazale su da je S(+) izomer odgovoran za kliničku aktivnost. Ibuprofen je neselektivni inhibitor ciklooksigenaze, s posljedičnom inhibicijom sinteze prostaglandina.

Kako su prostaglandini povezani s održavanjem arterijskog duktusa otvorenim nakon poroda, vjeruje se da je inhibicija sinteze prostaglandina glavni mehanizam djelovanja ibuprofena u ovoj indikaciji.

U ispitivanju učinka lijeka u ovisnosti o dozi koje je uključilo 40 nedonoščadi, stopa zatvaranja arterijskog duktusa pri doziranju od 10-5-5-mg/kg bila je 75% (6/8) u nedonoščadi gestacijske dobi od 27-29 tjedana i 33% (2/6) u nedonoščadi gestacijske dobi od 24-26 tjedana.

Profilaktička primjena ibuprofena u prva 3 dana života (počevši unutar 6 sati od poroda) u nedonoščadi gestacijske dobi manje od 28 tjedana bila je povezana s većom incidencijom zatajenja bubrega i respiratornih nuspojava, uključujući hipoksiju, plućnu hipertenziju, plućno krvarenje, u usporedbi s primjenom radi liječenja. Obrnuto, profilaktička primjena ibuprofena bila je povezana s manjom incidencijom neonatalnog intraventrikularnog krvarenja III –IV stupnja te kirurškog podvezivanja duktusa.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Distribucija

Iako je velika varijabilnost primijećena u populaciji nedonoščadi, vršna koncentracija u plazmi je izmjerena oko 35-40 mg/l nakon primjene prve doze od 10 mg/kg kao i nakon zadnje doze održavanja, bez obzira na gestacijsku i postnatalnu dob. Ostalne koncentracije su oko 10-15 mg/l 24 sata nakon zadnje doze od 5 mg/kg.

Koncentracije S-enantiomera u plazmi mnogo su više od koncentracija R-enantiomera, što odražava brzu kiralnu inverziju R- u S-formu u omjerima sličnim onima u odraslih (oko 60%).

Prividni volumen distribucije je 200 ml/kg (62 do 350 prema različitim ispitivanjima). Središnji volumen distribucije može ovisiti o statusu duktusa i opadati kako se duktus zatvara.

In vitro ispitivanja nagoviještaju da je, slično kao i ostali NSAIL-ovi, ibuprofen u visokoj mjeri vezan za albumin u plazmi, iako se čini da je to znatno manje (95 %) u usporedbi s vezanjem u plazmi odraslih (99 %). Ibuprofen se natječe s bilirubinom za vezanje na albumine u serumu novorođenčeta, a kao posljedica, kod visoke koncentracije ibuprofena može doći do porasta slobodnog bilirubina.

Eliminacija

Brzina eliminacije je značajno niža u odnosu na izlučivanje u starije djece i odraslih, s procijenjenim poluvremenom eliminacije od približno 30 sati (16-43). Klirens oba enantiomera raste s gestacijskom dobi, barem za razdoblje između 24 do 28 tjedna.

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos

U nedonoščadi ibuprofen značajno smanjuje koncentraciju prostaglandina i njihovih metabolita u plazmi, osobito PGE2 i 6-keto-PGF-1-alfa. Niske razine su se održale i do 72 sata u novorođenčadi koja je primila 3 doze ibuprofena, dok se naknadno povećanje koncentracije opazilo 72 sata nakon primjene samo 1 doze ibuprofena.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nema drugih relevantnih nekliničkih podataka o sigurnosti primjene osim onih koji su već uključeni u druge dijelove ovog sažetka opisa svojstava lijeka. Izuzev ispitivanja akutne toksičnosti, nisu provedena druga ispitivanja s ibuprofenom na mladim životinjama.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

trometamol
natrijev klorid
natrijev hidroksid (za podešavanje pH)
kloridna kiselina (za podešavanje pH)
voda za injekcije.

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6. Klorheksidin se ne smije upotrijebiti za dezinfekciju vrata ampule jer nije kompatibilan s otopinom Ibuprofen Gen.Orph.

Otopina Ibuprofen Gen.Orph ne smije doći u kontakt s kiselim otopinama kao što su neki antibiotici i diuretici. Infuzijska linija se mora isprati između svake primjene lijeka (vidjeti dio 6.6).

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

Da bi se izbjegla moguća mikrobiološka kontaminacija, lijek treba primijeniti odmah nakon prvog otvaranja.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete za čuvanje.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

2 ml otopine u bezbojnoj staklenoj ampuli (staklo tipa 1).

Ibuprofen Gen.Orph isporučuje se u pakiranju od 4 × 2 ml ampule.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Kao i kod svih lijekova namijenjenih parenteralnoj primjeni, ampule Ibuprofen Gen.Orph moraju se prije primjene vizualno pregledati na prisutnost vidljivih čestica te cjelovitost spremnika. Ampule su namijenjene samo za jednokratnu primjenu, neupotrijebljeni dio lijeka se mora baciti.

Za dezinfekciju ampule preporučuje se 60 % -tni etanol ili 70 % -tni izopropilni alkohol.

Da bi se izbjegla interakcija s otopinom Ibuprofen Gen.Orph pri dezinfekciji vrata ampule antiseptikom, ampula mora prije otvaranja biti potpuno suha.

Potrebni volumen lijeka treba odrediti s obzirom na tjelesnu težinu dojenčeta, te treba primijeniti intravenski u obliku kratkotrajne infuzije kroz 15 minuta, najbolje nerazrijeđeno.

Ako je potrebna prilagodba volumena injekcije, za prilagodbu treba koristiti samo otopinu natrijevog klorida za injekcije od 9 mg/ml (0,9 %) ili otopinu glukoze od 50 mg/ml (5 %) u vrećici bez PVC-a. Ukupni volumen injicirane otopine u nedonoščadi treba uračunati u ukupni volumen dnevno primijenjene tekućine. Obično treba poštovati pravilo da se na prvi dan života djeteta primijeni najviše

80 ml/kg/dan tekućine; taj volumen treba postupno povećavati tijekom idućih 1-2 tjedna (oko 20 ml/kg porođajne težine/dan) do maksimalno 180 ml/kg porođajne težine/dan.

Prije i poslije primjene lijeka Ibuprofen Gen.Orph, da bi se izbjegao kontakt s kiselim otopinama, infuzijsku liniju treba ispirati tijekom 15 minuta s 1,5 do 2 ml otopine natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9 %) ili otopine glukoze za injekciju od 50 mg/ml (5 %) u vrećici bez PVC-a.

Nakon prvog otvaranja ampule, sav neiskorišteni lijek se mora zbrinuti.

Sav neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/23/1791/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 16. veljače 2024

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE
SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA
U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU
PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera koristi i rizika, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Ibuprofen Gen.Orph 5 mg/ml otopina za injekciju
ibuprofen

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan ml sadrži 5 mg ibuprofena.
Jedna ampula od 2 ml sadrži 10 mg ibuprofena.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: trometamol, natrijev klorid, natrijev hidroksid, kloridna kiselina, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju
4 x 2 ml ampule

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Intravenska primjena u obliku kratkotrajne infuzije
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti
S mikrobiološkog stajališta, lijek treba odmah primijeniti.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/23/1791/001

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU.

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. 17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE NALJEPNICA STAKLENE AMPULE

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Ibuprofen Gen.Orph 5 mg/ml otopina za injekciju
ibuprofen
i.v. primjena

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Vidjeti uputu o lijeku

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

10 mg/2 ml

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Ibuprofen Gen.Orph 5 mg/ml otopina za injekciju ibuprofen

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Vidjeti dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Ibuprofen Gen.Orph i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego što Vaše dijete primi Ibuprofen Gen.Orph
3. Kako primjenjivati Ibuprofen Gen.Orph
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Ibuprofen Gen.Orph
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Ibuprofen Gen.Orph i za što se koristi

Dok je dijete u maternici ne treba koristiti svoja pluća. Nerođeno dijete ima blizu srca krvnu žilu koja se zove arterijski duktus i omogućava djetetovoj krvi da zaobilazi pluća i cirkulira ostatkom tijela. Kada se dijete rodi i počne koristiti vlastita pluća, arterijski duktus se normalno zatvori. Međutim, u nekim slučajevima se to ne dogodi. Medicinski pojam za ovo stanje je 'otvoreni arterijski duktus'. On može izazvati srčane tegobe u Vašeg djeteta. Ovo je stanje puno češće u nedonoščadi u odnosu na djecu rođenu u terminu.

Kada se daje Vašem djetetu, Ibuprofen Gen.Orph može pomoći u zatvaranju arterijskog duktusa.

Djelatna tvar lijeka Ibuprofen Gen.Orph je ibuprofen. Ibuprofen Gen.Orph zatvara arterijski duktus sprječavajući stvaranje prostaglandina, prirodnih spojeva u tijelu koji održavaju arterijski duktus otvorenim.

2. Što morate znati prije nego što Vaše dijete primi Ibuprofen Gen.Orph

Ibuprofen Gen.Orph će biti primijenjen Vašem djetetu samo u jedinici za intenzivno liječenje novorođenčadi pod nadzorom osposobljenog medicinskog osoblja.

Nemojte primjenjivati Ibuprofen Gen.Orph

- ako je Vaše dijete alergično (preosjetljivo) na ibuprofen ili na neki drugi sastojak lijeka Ibuprofen Gen.Orph;
- ako Vaše dijete ima infekciju koja mu ugrožava život te koja se ne liječi;
- ako Vaše dijete krvari, osobito ako je krvarenje unutar glave ili u crijevima;
- ako Vaše dijete ima smanjeni broj krvnih pločica (trombocita) (trombocitopenija) ili drugih problema sa zgrušavanjem krvi;
- ako Vaše dijete ima problema s bubrezima;
- ako Vaše dijete ima drugih problema sa srcem koji zahtijevaju da arterijski duktus ostane otvoren kako bi se održala odgovarajuća cirkulacija krvi;
- ako Vaše dijete ima ili se sumnja da ima određene probleme s crijevima (stanje koje se naziva nekrotizirajući enterokolitis);

Upozorenja i mjere opreza

- Prije primjene lijeka Ibuprofen Gen.Orph, srce Vašeg djeteta pregledat će se da se potvrdi postojanje otvorenog arterijskog duktusa.
- Ibuprofen Gen.Orph se ne smije primijeniti tijekom prvih 6 sati života.
- Ako se u Vašeg djeteta posumnja na bolest jetre, a simptomi koji mogu upućivati na to su žuta boja kože i očiju.
- Ako Vaše dijete već ima infekciju koja se liječi, liječnici će primijeniti Ibuprofen Gen.Orph samo nakon pažljive analize djetetova stanja.
- Zdravstveni radnici trebaju Ibuprofen Gen.Orph primjenjivati pažljivo Vašem djetetu da se izbjegne ozljeda kože i okolnog tkiva.
- Ibuprofen može poremetiti zgrušavanje krvi u Vašeg djeteta. Dijete stoga treba pažljivo pratiti i kontrolirati radi znakova produljenog krvarenja.
- U Vašeg djeteta se može pojaviti krvarenje u crijevima ili u bubrezima. Pregled stolice i mokraće na prisustvo krvi može pomoći u otkrivanju ovih krvarenja.
- Ibuprofen Gen.Orph može smanjiti količinu mokraće Vašeg djeteta. Ako je to značajno, liječenje djeteta može biti prekinuto dok se volumen izlučene mokraće ne vrati u normalne granice.
- Lijek Ibuprofen Gen.Orph može biti manje učinkovit u djece koja su rođena prije 27. tjedna trudnoće.
- Ozbiljne kožne reakcije prijavljene su u vezi s liječenjem lijekom Ibuprofen Gen.Orph. Liječnik treba odmah prekinuti primjenu lijeka Ibuprofen Gen.Orph ako se pojavi bilo koja od sljedećih nuspojava: osip na koži, oštećenje sluznica, mjehurići ili drugi znakovi alergije jer to mogu biti prvi znakovi vrlo ozbiljne kožne reakcije. Vidjeti dio 4.
- Reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS sindrom [engl. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*]) prepoznata je kao mogući rizik povezan s primjenom ibuprofena. Liječnik treba odmah prekinuti primjenu lijeka Ibuprofen Gen.Orph ako se pojavi bilo koja od sljedećih nuspojava: osip na koži, vrućica, oticanje limfnih čvorova i porast broja eozinofila (vrste bijelih krvnih stanica).
-

Drugi lijekovi i Ibuprofen Gen.Orph

Obavijestite liječnika svojeg djeteta ili ljekarnika ako ono uzima, nedavno je uzelo ili bi moglo uzimati bilo koji drugi lijek.

Pojedini lijekovi, ako se primjenjuju zajedno s lijekom Ibuprofen Gen.Orph, mogu izazvati nuspojave. Opisane su detaljno u nastavku:

- Vaše dijete može imati problema s izlučivanjem mokraće i stoga mu mogu biti propisani diuretici. Ibuprofen može smanjiti učinak tih lijekova.
- Vaše dijete može primati antikoagulanse (lijekove koji sprečavaju zgrušavanje krvi). Ibuprofen može pojačati njihovo djelovanje.
- Vaše dijete može primati dušični oksid da bi se poboljšala oksigenacija krvi. Ibuprofen može povećati opasnost od krvarenja.
- Vaše dijete može primati kortikosteroide da bi se spriječila upala. Ibuprofen može povećati rizik od krvarenja u želucu i crijevima.
- Vaše dijete može primati druge NSAID-ove: potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu više od jednog NSAID-a zbog povećanog rizika od nuspojava.
- Vaše dijete može primati aminoglikozide (vrstu antibiotika) za liječenje infekcije. Ibuprofen može povećati njihovu koncentraciju u krvi i time povećati njihov toksični učinak na bubrege i uši.

Ibuprofen Gen.Orph sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija u 2 ml, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati Ibuprofen Gen.Orph

Ibuprofen Gen.Orph će Vašem djetetu primijeniti iskusni zdravstveni radnici u specijalnoj jedinici intenzivne njege novorođenčadi.

Ibuprofen Gen.Orph primjenjuje se u ciklusu od tri intravenske injekcije koje se daju u razmacima od 24 sata. Primijenjena doza biti će određena prema djetetovoj tjelesnoj težini. Za prvu dozu se primjenjuje 10 mg/kg, a za drugu i treću primjenjuje se 5 mg/kg.

Izračunata količina bit će primijenjena kao infuzija u venu tijekom 15 minuta.

Ako se nakon prvog ciklusa liječenja arterijski duktus ne zatvori ili se ponovno otvori, liječnik se može odlučiti za primjenu još jednog ciklusa.

Ako se arterijski duktus ne zatvori ni nakon drugog ciklusa liječenja, može se preporučiti kirurško zatvaranje.

Ako je Vaše dijete primilo više lijeka Ibuprofen Gen.Orph nego što je trebalo:

Ako je Vaše dijete primilo više lijeka Ibuprofen Gen.Orph nego što je trebalo, obratite se djetetovu liječniku kako biste dobili mišljenje o rizicima i o tome što je potrebno poduzeti. Simptomi predoziranja mogu uključivati: omamljenost, gubitak svijesti, komu, konvulzije, probleme s probavnim sustavom, spore otkucaje srca, nizak krvni tlak, probleme s disanjem ili prestanak disanja, krv u mokraći, nemogućnost pravilnog rada bubrega, višak kiseline u krvi i niske razine kalija u krvi.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku svojeg djeteta ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Ipak, njih je teško razlikovati od čestih komplikacija koje se javljaju u nedonoščadi kao i od komplikacija same bolesti.

Moguće nuspojave navedene su u nastavku.

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- smanjenje broja krvnih pločica (trombocitopenija),
- smanjenje broja bijelih krvnih stanica koje se nazivaju neutrofili (neutropenija),
- porast razine kreatinina u krvi,
- smanjenje razine natrija u krvi,
- problemi s disanjem (bronhopulmonalna displazija).

Često (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba):

- krvarenje unutar glave (intraventrikularno krvarenje) i oštećenje mozga (periventrikularna leukomalacija),
- krvarenje u plućima,
- perforacija crijeva i ozljeda tkiva crijeva (nekrotizirajući enterokolitis),
- smanjeni volumen mokraće koji se izlučuje, krv u mokraći, zadržavanje tekućine.

Manje često (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba)

- akutno zatajenje funkcije bubrega,
- krvarenje u crijevima,
- smanjen sadržaj kisika arterijske krvi (hipoksemija).

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- perforacija (probušenje stijenke) želuca,
- crveni, ljuskavi, prošireni osip s kvržicama ispod kože i mjehurićima uglavnom lokaliziran na naborima kože, trupu i gornjim udovima popraćen vrućicom na početku liječenja (akutna generalizirana egzantematozna pustuloza). Prestanite primjenjivati lijek Ibuprofen Gen.Orph u slučaju nastanka tih simptoma i odmah potražite liječničku pomoć. Vidjeti također dio 2.

- Reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima: može se pojaviti teška kožna reakcija poznata pod nazivom DRESS sindrom. Simptomi DRESS sindroma uključuju: osip na koži, vrućicu, oticanje limfnih čvorova i porast broja eozinofila (vrste bijelih krvnih stanica).

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Ibuprofen Gen.Orph

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek ne smije se upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici iza oznake „EXP“ i „Rok valjanosti“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete za čuvanje.

Nakon otvaranja Ibuprofen Gen.Orph treba odmah primijeniti.

Ovaj se lijek ne smije upotrijebiti ako primijetite vidljive znakove odstupanja u kakvoći otopine.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Ibuprofen Gen.Orph sadrži

- Djelatna tvar je ibuprofen. Jedan ml sadrži 5 mg ibuprofena. Jedna ampula od 2 ml sadrži 10 mg ibuprofena.
- Drugi sastojci su trometamol, natrijev klorid, natrijev hidroksid (za podešavanje pH), 25% -tna kloridna kiselina (za podešavanje pH) i voda za injekcije. Vidjeti dio 2. Ibuprofen Gen.Orph sadrži natrij.

Kako Ibuprofen Gen.Orph izgleda i sadržaj pakiranja

Ibuprofen Gen.Orph 5 mg/ml otopina za injekciju je bistra, bezbojna do blago žuta otopina.

Ibuprofen Gen.Orph 5 mg/ml otopina za injekciju je dostupna u kutijama s četiri ampule od 2 ml.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

Lietuva

Gen.Orph
Tél/Tel: +32 (0)496 85 87 49
E-pošta: reg@studiopharma.be

България

Диакомерс ЕООД
Тел.: +359 2 807 50 00
E-pošta: diacommerce@diacommerce.bg

Česká republika

Gen. Orph
Tel: +33 (0)1 47 71 04 50
E-pošta: contact@gen-orph.com

Danmark

Gen.Orph
Tlf: +46 (0)8 21 54 45
E-pošta:
pharmacovigilance.SE@propharmagroup.com

Deutschland

Gen.Orph
Tel: +49 30 8560687897
E-pošta:
pharmacovigilance.DE@propharmagroup.com

Eesti

Gen.Orph
Tel: +33 (0)1 47 71 04 50
E-pošta: contact@gen-orph.com

Ελλάδα

Gen.Orph
Τηλ: +33 (0)1 47 71 04 50
E-pošta: contact@gen-orph.com

España

Biojam España, S.L.
Tel: +34 683 13 71 84
E-pošta: drugsafety.es@phagecon.pt

Francuska

Gen.Orph
Tél.: +33 (0)1 47 71 04 50
E-pošta: contact@gen-orph.com

Hrvatska

Gen.Orph
Tel: +33 (0)1 47 71 04 50
E-pošta: contact@gen-orph.com

Ireland

Gen.Orph
Tel: +33 (0)1 47 71 04 50
E-pošta: contact@gen-orph.com

Gen.Orph
Tel: +33 (0)1 47 71 04 50
E-pošta: contact@gen-orph.com

Luxembourg/Luxemburg

Gen.Orph
Tél/Tel: +32 (0)496 85 87 49
E-pošta: reg@studiopharma.be

Magyarország

Gen.Orph
Telefon: +33 (0)1 47 71 04 50
E-pošta: contact@gen-orph.com

Malta

Gen.Orph
Tel: +33 (0)1 47 71 04 50
E-pošta: contact@gen-orph.com

Nederland

Gen.Orph
Tel: +32 (0)496 85 87 49
E-pošta: reg@studiopharma.be

Norge

Gen.Orph
Tlf: +46 (0)8 21 54 45
E-pošta: pharmacovigilance.SE@propharmagroup.com

Österreich

Gen.Orph
Tel: +33 (0)1 47 71 04 50
E-pošta: contact@gen-orph.com

Polska

Gen.Orph
Telefon: +33 (0)1 47 71 04 50
E-pošta: contact@gen-orph.com

Portugal

Biojam, S.A.
Tel: +351 212 697 910
E-pošta: farmacovigilancia@phagecon.pt

România

Gen.Orph
Tel: +33 (0)1 47 71 04 50
E-pošta: contact@gen-orph.com

Slovenija

Gen.Orph
Tel: +33 (0)1 47 71 04 50
E-pošta: contact@gen-orph.com

Ísland

Gen.Orph
Simi: +33 (0)1 47 71 04 50
E-pošta: contact@gen-orph.com

Italia

Biovalley Investments Partner s.p.a.
Tel: +39 040 899 2219
E-pošta: info@biovalleyinvestmentspartner.it

Κύπρος

Gen.Orph
Tel: +33 (0)1 47 71 04 50
E-pošta: contact@gen-orph.com

Latvija

Gen.Orph
Tel: +33 (0)1 47 71 04 50
E-pošta: contact@gen-orph.com

Slovenská republika

Gen.Orph
Tel: +33 (0)1 47 71 04 50
E-pošta: contact@gen-orph.com

Suomi/Finland

Gen.Orph
Puh/Tel : +46 (0)8 21 54 45
E-pošta: pharmacovigilance.SE@propharmagroup.com

Sverige

Gen.Orph
Tel: +46 (0)8 21 54 45
E-pošta: pharmacovigilance.SE@propharmagroup.com

United Kingdom

Gen.Orph
Tel: +33 (0)1 47 71 04 50
E-pošta: contact@gen-orph.com

Ova je uputa zadnji put revidirana:

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

<----->

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Kao i kod svih lijekova namijenjenih parenteralnoj primjeni, ampule Ibuprofen Gen.Orph moraju se prije primjene vizualno pregledati na prisutnost vidljivih čestica te cjelovitost spremnika. Ampule su namijenjene samo za jednokratnu primjenu, neupotrijebljeni dio lijeka se mora zbrinuti.

Doziranje i način primjene (vidjeti također dio 3)

Samo za intravensku primjenu. Liječenje lijekom Ibuprofen Gen.Orph treba provoditi samo u jedinici za intenzivno liječenje novorođenčadi pod nadzorom iskusnog neonatologa.

Ciklus terapije definiran je kao tri intravenske doze lijeka Ibuprofen Gen.Orph primijenjene u razmacima od 24 sata.

Dozu ibuprofena treba prilagoditi prema tjelesnoj težini djeteta kako slijedi:

- 1. injekcija: 10 mg/kg
- 2. i 3. injekcija: 5 mg/kg

Ukoliko se arterijski duktus ne zatvori 48 sati nakon primjene posljednje injekcije ili se ponovno otvori, može se ponoviti ciklus liječenja s 3 doze kao što je opisano gore.

Ako je stanje nepromijenjeno i nakon drugog ciklusa liječenja, može biti nužan operativni zahvat radi zatvaranja otvorenog arterijskog duktusa.

Ako se nakon prve ili druge doze pojave anurija ili manifestna oligurija, s idućom dozom treba pričekati dok se izlučivanje urina ne vrati na normalne vrijednosti.

Način primjene

Ibuprofen Gen.Orph treba primijeniti u kratkotrajnoj infuziji tijekom 15 minuta, najbolje nerazrijeđen. Da bi se olakšala primjena može se koristiti pumpa za infuziju. Ako je potrebno, volumen infuzije se može prilagoditi dodavanjem otopine natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9 %) za injekcije ili otopine glukoze od 50 mg/ml (5 %) za injekcije u vrećici bez PVC-a. Neiskorištenu otopinu treba baciti.

Ukupni volumen injicirane otopine u nedonoščadi treba uračunati u ukupni volumen dnevno primijenjene tekućine. Obično treba poštovati pravilo da se na prvi dan života djeteta primijeni najviše 80 ml/kg/dan tekućine; taj volumen treba postupno povećavati tijekom idućih 1-2 tjedna (oko 20 ml/kg porođajne težine/dan) do maksimalno 180 ml/kg porođajne težine/dan.

Inkompatibilnosti

Klorheksidin se ne smije upotrijebiti za dezinfekciju vrata ampule jer nije kompatibilan s otopinom Ibuprofen Gen.Orph. Stoga se za dezinfekciju ampule preporučuje 60 % -tni etanol ili 70 %-tni izopropilni alkohol.

Da bi se izbjegla interakcija s otopinom Ibuprofen Gen.Orph pri dezinfekciji vrata ampule antiseptikom, ampula mora prije otvaranja biti potpuno suha.

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim s otopinom natrijevog klorida za injekcije od 9 mg/ml (0,9 %) ili otopinom glukoze od 50 mg/ml (5 %).

Da bi se izbjegla značajna varijacija pH zbog prisustva kiselog lijeka koji bi mogao zaostati u infuzijskoj liniji, ona se prije i poslije primjene lijeka Ibuprofen Gen.Orph mora ispirati s 1,5 do 2 ml otopine natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9 %) za injekcije ili otopine glukoze od 50 mg/ml (5 %) u vrećici bez PVC-a.