

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Ibuprofen Gen.Orph 5 mg/ml injektionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver ml af opløsningen indeholder 5 mg ibuprofen.

Hver ampul a 2 ml indeholder 10 mg ibuprofen.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning.

Klar, farveløs til let gul opløsning.

pH-værdien er mellem 7,5 og 8,5, og osmolaliteten er mellem 280 og 320 mOsm/kg.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling af en hæmodynamisk signifikant åbentstående *ductus arteriosus* hos præmature nyfødte spædbørn før 34. gestationsuge.

4.2 Dosering og administration

Behandling med Ibuprofen Gen.Orph bør kun foretages på en neonatal intensivafdeling under overvågning af en erfaren neonatolog.

Dosering

Et behandlingsforløb defineres som tre intravenøse injektioner med Ibuprofen Gen.Orph givet med 24 timers intervaller. Den første injektion bør gives efter de første 6 levetimer.

Dosen af ibuprofen justeres efter legemsvægt som følger:

- 1. injektion: 10 mg/kg
- 2. og 3. injektion: 5 mg/kg.

Hvis der opstår anuria eller manifest oliguria efter den første eller den anden dosis, bør den næste dosis først gives, når urinmængden er vendt tilbage til normalt niveau.

Hvis *ductus arteriosus* ikke lukker sig 48 timer efter den sidste injektion, eller hvis den åbner sig igen, kan der gives endnu et behandlingsforløb på 3 doser som ovenfor.

Hvis tilstanden er uændret efter det andet behandlingsforløb, kan det derefter blive nødvendigt med operation af den åbne *ductus arteriosus*.

Administration

Kun til intravenøs brug.

Ibuprofen Gen.Orph bør gives som en kort infusion over 15 minutter, fortrinsvis ufortyndet.

Den totale mængde af injiceret opløsning bør regnes med i den indgivne, totale, daglige væskemængde. For instruktioner om håndtering af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Livstruende infektion.
- Aktiv blødning, især intrakraniell eller gastrointestinal blødning.
- Trombocytopeni eller koagulationsdefekter.
- Signifikant nedsat nyrefunktion.
- Medfødt hjertelidelse, hvor åbenheden af *ductus arteriosus* er nødvendig for tilfredsstillende pulmonær eller systemisk blodgennemstrømning (f.eks. pulmonær atresi, svær acyanotisk Fallot, svær coarctatio af aorta).
- Kendt eller mistænkt nekrotiserende enterocolitis.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Inden administration af Ibuprofen Gen.Orph bør der udføres en adækvat ekkokardiografisk undersøgelse for at kunne detektere en hæmodynamisk signifikant åben *ductus arteriosus* og for at udelukke pulmonær hypertension og ductal-afhængig medfødt hjertesygdom.

Da profylaktisk anvendelse i livets 3 første dage (startende inden for 6 timer efter fødslen) hos præmature nyfødte spædbørn før 28. gestationsuge blev forbundet med øgede pulmonære og renale bivirkninger, bør Ibuprofen Gen.Orph ikke anvendes profylaktisk i nogen gestationsuge (se pkt. 4.8 og 5.1). Især blev der rapporteret svær hypoxæmi med pulmonær hypertension hos 3 spædbørn indenfor én time efter den første infusion, hvilket blev vendt indenfor 30 min efter påbegyndt inhalation af nitrogenoxid.

Hvis der opstår hypoxæmi i løbet af eller efter infusion af Ibuprofen Gen.Orph, skal pulmonaltrykket overvåges nøje.

Da ibuprofen har vist sig *in vitro* at forskyde bilirubin fra dets bindingssteder på albumin, kan risikoen for bilirubin encefalopati hos præmature nyfødte spædbørn være øget (se pkt. 5.2). Ibuprofen bør derfor ikke anvendes hos spædbørn med hyperbilirubinæmi.

Som et non-steroidt anti-inflammatorisk lægemiddel (NSAID), kan ibuprofen maskere de sædvanlige tegn og symptomer på infektion. Ibuprofen Gen.Orph skal derfor anvendes med forsigtighed ved tilstedeværelsen af en infektion (se også pkt. 4.3).

Ibuprofen Gen.Orph bør administreres omhyggeligt for at undgå extravasation og potentielt resulterende irritation af væv.

Da ibuprofen kan hæmme trombocytaggregation, bør præmature neonater monitoreres for tegn på blødning.

Da ibuprofen kan mindske clearance af aminoglykosider, anbefales nøje overvågning af deres serumniveauer under samtidig indgift med ibuprofen.

Ligesom med andre NSAID'er anbefales omhyggelig monitorering af både renal og gastrointestinal funktion.

Svære hudreaktioner

Der er rapporteret om sjældne tilfælde af alvorlige hudreaktioner, indimellem med dødelig udgang, herunder eksfoliativ dermatitis, Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse, ved anvendelse af NSAID'er (se pkt. 4.8). Patienterne har formentlig højere risiko for at få disse reaktioner

tidligt i behandlingsforløbet, idet reaktionen i de fleste tilfælde opstår inden for den første måned af behandlingen. Der er rapporteret om akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP) i forbindelse med ibuprofen-holdige lægemidler. Ibuprofen bør seponeres ved de første tegn og symptomer på svære hudreaktioner, f.eks. hududslæt, læsioner i slimhinderne eller andre tegn på overfølsomhed.

Hos præmature, nyfødte spædbørn under 27. gestationsuge, viste lukningshastigheden af *ductus arteriosus* (33 til 50 %) sig at være lav ved det anbefalede dosisregimen (se pkt. 5.1).

Natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) per 2 ml, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Det anbefales ikke at bruge Ibuprofen Gen.Orph sammen med de følgende lægemidler:

- diuretika: Ibuprofen kan nedsætte virkningen af diuretika. Diuretika kan øge risikoen for nefrotoksicitet af NSAID'er hos dehydrerede patienter
- antikoagulantia: Ibuprofen kan øge virkningen af antikoagulantia og forstærke risikoen for blødning
- kortikosteroider: Ibuprofen kan øge risikoen for gastrointestinal blødning
- nitrogenoxid: Da begge lægemidler hæmmer trombocytfunktionen, kan deres kombination teoretisk øge risikoen for blødning
- andre NSAID'er: Samtidig anvendelse af mere end ét NSAID bør undgås på grund af den øgede risiko for bivirkninger
- aminoglykosider: Da ibuprofen kan mindske clearance af aminoglykosider, kan samtidig indgift øge risikoen for nefrotoksicitet og ototoksicitet (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Ikke relevant.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Ikke relevant.

4.8 Bivirkninger

Der foreligger for øjeblikket data på cirka 1 000 præmature nyfødte fra både faglitteraturen og kliniske forsøg med ibuprofen. Årsagssammenhængen for bivirkninger rapporteret hos den præmature nyfødte er vanskelige at vurdere, da de kan være relaterede til de hæmodynamiske konsekvenser af den åbne *ductus arteriosus* såvel som direkte virkninger af ibuprofen.

Oversigt over bivirkninger

- Rapporterede bivirkninger er angivet i tabellen nedenfor efter MedDRA-systemorganklasse og hyppighed. Hyppigheden defineres som følger: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), meget sjælden ($< 1/10\ 000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Table 1. Oversigt over bivirkninger

Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkning
Blod og lymfesystem	Meget almindelige	Trombocytopeni,

		neutropeni
Nervesystemet	Almindelige	Intraventrikulær blødning, periventrikulær leukomalaci
Luftveje, thorax og mediastinum	Meget almindelige	Bronkopulmonær dysplasi*
	Almindelige	Pulmonær blødning
	Ikke almindelige	Hypoxæmi*
Mave-tarm-kanalen	Almindelige	Nekrotiserende enterocolitis, intestinal perforation
	Ikke almindelige	Gastrointestinal blødning
	Ikke kendt	Gastrisk perforation
Hud og subkutane væv	Ikke kendt	Akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP)
Nyrer og urinveje	Almindelige	Oliguri, væskeretention, hæmaturi
	Ikke almindelige	Akut nyresvigt
Undersøgelser	Meget almindelige	Blod kreatinin forøget, blod natrium nedsat
* <i>Se nedenfor</i>		

I et klinisk kurativt forsøg omfattende 175 præmature nyfødte spædbørn før 35. gestationsuge, var incidensen af bronkopulmonær dysplasi ved 36 uger efter undfangelse 13/81 (16 %) for indomethacin versus 23/94 (24 %) for ibuprofen.

I et klinisk forsøg, hvor ibuprofen blev givet profylaktisk i løbet af livets første 6 timer, blev der rapporteret kraftig hypoxæmi med pulmonær hypertension hos 3 nyfødte spædbørn før 28. gestationsuge. Dette forekom indenfor én time efter den første infusion og blev vendt indenfor 30 min efter påbegyndt inhalation af nitrogenoxid. Efter markedsføring er der også rapporter om pulmonal hypertension, hvor ibuprofen blev administreret til for tidligt fødte børn i behandlingsregi.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via **det nationale rapporteringssystem** anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Ingen tilfælde af overdosering er blevet rapporteret med intravenøs ibuprofen hos præmature nyfødte spædbørn.

Overdosering er imidlertid beskrevet hos spædbørn og børn, der har fået oral ibuprofen: CNS-depression, kramper, gastrointestinale forstyrrelser, bradykardi, hypotension, apnø (eller respirationsophør), abnorm nyrefunktion og hæmaturi er blevet observeret. Massiv overdosering (op til mere end 1 000 mg/kg) er blevet rapporteret at inducere koma, metabolisk acidose og forbigående nyresvigt. Alle patienter kom sig med konventionel behandling. Der er kun offentliggjort ét registreret dødsfald: efter en overdosis på 469 mg/kg, udviklede et 16 måneders gammelt barn en apnøisk episode med kramper og en fatal aspirationspneumoni.

Behandlingen af en overdosering med ibuprofen er primært understøttende.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk gruppe: andre kardielle midler, ATC-kode: C01 EB16

Ibuprofen er et NSAID, der besidder antiinflammatorisk, analgesisk og antipyretisk aktivitet. Ibuprofen er en racemisk blanding af S(+) og R(-) enantiomerer. *In vivo*- og *in vitro*-studier indikerer, at S(+) isomeren er ansvarlig for den kliniske aktivitet. Ibuprofen er en non-selektiv hæmmer af cyklo-oxygenase, ledende til nedsat syntese af prostaglandiner.

Da prostaglandiner er involverede i vedholdenheden af *ductus arteriosus* efter fødslen, menes denne virkning at være hovedvirkningsmekanismen for ibuprofen ved denne indikation.

I et dosis-respons-studie af ibuprofen hos 40 præmature nyfødte spædbørn, var lukningshastigheden for *ductus arteriosus* forbundet med det 10-5-5 mg/kg dosisregimen 75 % (6/8) hos neonater efter 27-29 ugers svangerskab og 33 % (2/6) hos neonater efter 24-26 ugers svangerskab.

Profylaktisk brug af ibuprofen i løbet af livets 3 første dage (startende indenfor 6 timer efter fødslen) hos præmature, nyfødte spædbørn med mindre en 28 ugers svangerskab var forbundet med øget incidens af nyresvigt og pulmonære bivirkninger, inklusive hypoxi, pulmonær hypertension, pulmonær blødning, sammenlignet med kurativ anvendelse. Omvendt var en lavere incidens af neonatal grad III-IV intraventrikulær blødning og kirurgisk suturering forbundet med profylaktisk brug af ibuprofen.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Fordeling

Selvom der er observeret en stor variabilitet i den præmature population, måles der peak plasmakoncentrationer omkring 35-40 mg/l efter den indledende ladningsdosis på 10 mg/kg såvel som efter den sidste vedligeholdelsesdosis, uanset gestationsuge og postnatal alder. Tilbageværende koncentrationer er på omkring 10-15 mg/l 24 timer efter den sidste dosis på 5 mg/kg.

Plasmakoncentrationer af S-enantiomeren er meget højere end dem for R-enantiomer, hvilket afspejler en hurtig chiral inversion af R- til S-formen i et forhold magen til voksne (omkring 60 %).

Det tilsyneladende fordelingsvolumen er gennemsnitligt 200 ml/kg (62 til 350 ifølge forskellige studier). Det centrale fordelingsvolumen kan afhænge af status for ductus og falder, efterhånden som ductus lukker.

In vitro-studier antyder, at ligesom med andre NSAID'er, er ibuprofen kraftigt bundet til plasma-albumin, selvom denne synes at være signifikant lavere (95 %) sammenlignet med plasma hos voksne (99 %). Ibuprofen konkurrerer med bilirubin om albuminbinding i serum hos nyfødte spædbørn og som en konsekvens af dette, kan den frie fraktion af bilirubin være forøget ved høje koncentrationer af ibuprofen.

Elimination

Eliminationshastigheden er markant lavere end hos ældre børn og voksne, med en eliminationshalveringstid estimeret til cirka 30 timer (16-43). Clearance af begge enantiomerer øges med gestationsalderen, i det mindste i intervallet fra 24 til 28 uger.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Hos præmature nyfødte nedsætter ibuprofen signifikant plasmakoncentrationer af prostaglandiner og deres metabolitter, især PGE₂ og 6-keto-PGF-1- α . Lave niveauer blev opretholdt op til 72 timer hos neonater, der fik 3 doseringer ibuprofen, medens efterfølgende genstigninger blev observeret ved 72 timer efter kun 1 dosis ibuprofen.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Der er ingen non-kliniske data, der kan betragtes som relevante for klinisk sikkerhed udover de data, der er inkluderet i andre afsnit af dette produktresumé. Med undtagelse af et studie af akut toksicitet er der ikke udført yderligere studier hos juvenile dyr med ibuprofen.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Trometamol
Natriumchlorid
Natriumhydroxid (til justering af pH)
Saltsyre (til justering af pH)
Vand til injektion.

6.2 Uforlideligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler med undtagelse af dem, der er nævnt under pkt. 6.6. Chlorhexidin må ikke bruges til at desinficere ampullens hals, da det ikke er foreneligt med Ibuprofen Gen.Orph-opløsningen.

Ibuprofen Gen.Orph-opløsningen må ikke komme i kontakt med syrlig opløsning såsom visse antibiotika eller diuretika. Der skal foretages en skylning af infusionsslangen mellem administration af hvert produkt (se pkt. 6.6).

6.3 Opbevaringstid

2 år.

For at undgå enhver mulig mikrobiologisk kontaminering bør præparatet anvendes umiddelbart efter anbrud.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Der er ingen særlige opbevaringsbetingelser for dette lægemiddel.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelse

2 ml opløsning i en farveløs type 1 glasampul.

Ibuprofen Gen.Orph leveres i pakninger på 4 x 2 ml ampuller.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Som ved alle parenterale produkter bør ampuller med Ibuprofen Gen.Orph inspiceres visuelt for småpartikler og emballagens integritet forud for anvendelsen. Ampullerne er kun beregnet til éngangsbrug. Al ubrugt opløsning skal kasseres.

Til aseptik af ampullen før brug anbefales etanol 60 % eller isopropylalkohol 70 %.

Når ampullens hals desinficeres med et antiseptikum, bør den blive helt tør inden den åbnes, for at undgå interaktion med Ibuprofen Gen.Orph-opløsningen.

Den krævede mængde, der skal gives til spædbarnet, bør bestemmes i henhold til kropsvægten og bør injiceres intravenøst som en kortvarig infusion over 15 minutter, fortrinsvis ufortyndet.

Anvend kun natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, eller glucose 50 mg/ml (5 %) injektionsvæske, opløsning, i en PVC-fri pose til at justere injektionsmængden.

Den totale mængde opløsning injiceret hos præmature spædbørn bør regnes med i den totale mængde væske givet dagligt. En maksimal mængde på 80 ml/kg/dag den første dag i livet bør sædvanligvis respekteres. Dette bør progressivt øges i de følgende 1-2 uger (omkring 20 ml/kg fødselsvægt/dag) op til en maksimal mængde på 180 ml/kg fødselsvægt/dag.

Før og efter administration af Ibuprofen Gen.Orph bør man, for at undgå kontakt med en sur opløsning, skylle infusionslangen over 15 minutter med 1,5 til 2 ml af enten natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, eller glucose 50 mg/ml (5 %) injektionsvæske, opløsning, i en PVC-fri pose.

Efter at en ampul er åbnet første gang, skal al ubrugt opløsning kasseres.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/23/1791/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse:

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu> og på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside <http://www.laegemiddelstyrelsen.dk>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Ibuprofen Gen.Orph 5 mg/ml injektionsvæske, opløsning
Ibuprofen

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver ml indeholder 5 mg ibuprofen
Hver ampul a 2 ml indeholder 10 mg ibuprofen

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpemidler: trometamol, natriumchlorid, natriumhydroxid, saltsyre, vand til injektion.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning
4 x 2 ml ampuller

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Intravenøs anvendelse som kortvarig infusion.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP
Fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet anvendes med det samme.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/23/1791/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET PÅ GLASAMPUL

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Ibuprofen Gen.Orph 5 mg/ml injektionsvæske, opløsning
Ibuprofen
i.v.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Se indlægsseddel

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

10 mg/2 ml

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Ibuprofen Gen.Orph 5 mg/ml injektionsvæske, opløsning

Ibuprofen

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Ibuprofen Gen.Orph
3. Sådan skal du tage Ibuprofen Gen.Orph
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Mens barnet er inde i sin moders mave, har det ingen brug for sine lunger. Et ufødt barn har et blodkar, der hedder *ductus arteriosus* nær hjertet, hvilket giver barnets blod mulighed for at køre uden om lungerne og cirkulere til resten af kroppen.

Når barnet fødes og begynder at bruge sine lunger, lukker *ductus arteriosus* normalt. I visse tilfælde forekommer dette ikke. Den medicinske betegnelse for denne tilstand er "persisterende *ductus arteriosus*", dvs. en åben *ductus arteriosus*. Dette kan medføre hjerteproblemer hos dit barn. Denne tilstand forekommer langt oftere hos for tidligt fødte nyfødte end hos spædbørn, der har gået tiden ud. Ibuprofen Gen.Orph kan, når det gives til dit barn, hjælpe til med at lukke *ductus arteriosus*.

Det aktive stof i Ibuprofen Gen.Orph er ibuprofen. Ibuprofen Gen.Orph lukker *ductus arteriosus* ved at hæmme produktionen af prostaglandin, et naturligt forekommende kemikalie i kroppen, der holder *ductus arteriosus* åben.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Ibuprofen Gen.Orph

Ibuprofen Gen.Orph vil kun blive givet til dit barn på en særlig neonatal intensivafdeling af uddannet sundhedspersonale.

Brug ikke Ibuprofen Gen.Orph

- hvis dit barn er overfølsomt (allergisk) overfor ibuprofen eller et af de øvrige hjælpestoffer i Ibuprofen Gen.Orph
- hvis dit barn har en livstruende infektion, der ikke er blevet behandlet
- hvis dit barn bløder, især hvis blødningen er inde i kraniet eller i tarmene
- hvis dit barn har et nedsat antal af de blodceller, der hedder blodplader (trombocytopeni) eller andre problemer med koagulering af blodet
- hvis dit barn har nyreproblemer
- hvis dit barn har andre problemer med hjertet, der kræver, at *ductus arteriosus* skal forblive åben, så der opretholdes tilstrækkelig blodcirkulation
- hvis dit barn har eller er mistænkt for at have visse problemer med tarmsystemet (en tilstand, der hedder nekrotiserende enterocolitis).

Advarsler og forsigtighedsregler

- Inden Ibuprofen Gen.Orph bliver givet til dit barn, vil dit barns hjerte blive undersøgt for at bekræfte, at *ductus arteriosus* er åben.
- Ibuprofen Gen.Orph bør ikke gives i løbet af de første 6 timer af livet.
- Hvis der er mistanke om, at dit barn har en leverlidelse, hvorpå tegn og symptomer omfatter gulfarvning af huden og øjnene.
- Hvis dit barn allerede lider af en infektion, der bliver behandlet, vil lægen kun behandle dit barn med Ibuprofen Gen.Orph efter omhyggelig overvejelse af dit barns tilstand.
- Ibuprofen Gen.Orph bør forsigtigt administreres til dit barn af sundhedsmedarbejderen for at undgå beskadigelse af huden og det omkringliggende væv.
- Ibuprofen kan nedsætte dit barns blods evne til at koagulere. Dit barn bør derfor overvåges for tegn på forlænget blødning.
- Dit barn kan udvikle nogen blødning fra tarmene og nyrerne. For at opdage dette skal dit barns afføring og urin måske testes for at afgøre, om de indeholder noget blod.
- Ibuprofen Gen.Orph kan nedsætte mængden af urin, som dit barn lader. Hvis dette er signifikant, kan behandlingen af dit barn blive stoppet, indtil urinstemningen vender tilbage til normal.
- Ibuprofen Gen.Orph kan være mindre effektivt hos meget præmature spædbørn i de første 27 svangerskabsuger.
- Der er rapporteret om alvorlige hudreaktioner ved behandling med Ibuprofen Gen.Orph. Du bør stoppe med at tage Ibuprofen Gen.Orph og straks søge læge, hvis du får hududslæt, læsioner i slimhinderne, blærer eller andre tegn på allergi, da dette kan være de første tegn på en meget alvorlig hudreaktion. Se punkt 4.

Brug af andre lægemidler sammen med Ibuprofen Gen.Orph

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis dit barn får andre lægemidler, for nylig har fået andre lægemidler eller måske vil få andre lægemidler.

Visse lægemidler kan, hvis de gives sammen med Ibuprofen Gen.Orph, medføre bivirkninger. Disse er angivet nedenfor:

- Dit barn kan have problemer med at lade vandet og har måske fået ordineret diuretika. Ibuprofen kan nedsætte virkningen af disse lægemidler.
- Dit barn får måske antikoagulantia (medicin, der forhindrer blodet i at størkne). Ibuprofen kan øge den anti-størkende virkning af dette produkt.
- Dit barn får måske nitrogenoxid for at forbedre blodets iltning. Ibuprofen kan øge risikoen for blødning.
- Dit barn får måske kortikosteroider for at forhindre inflammation. Ibuprofen kan øge risikoen for blødning i maven og tarmsystemet.
- Dit barn får måske andre NSAID'er: Samtidig anvendelse af mere end ét NSAID bør undgås på grund af den øgede risiko for bivirkninger.
- Dit barn får måske aminosider (en antibiotikafamilie) mod infektion. Ibuprofen kan øge blodkoncentrationen, og derfor kan risikoen for bivirkninger på nyrer og ører stige.

Ibuprofen Gen.Orph indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) per 2 ml, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du tage Ibuprofen Gen.Orph

Ibuprofen Gen.Orph vil kun blive givet til dit barn på en særlig neonatal intensivafdeling af uddannet sundhedspersonale.

Et behandlingsforløb er defineret som tre intravenøse injektioner med Ibuprofen Gen.Orph givet med 24 timers intervaller. Den givne dosis vil blive udregnet ud fra dit barns vægt. Det er 10 mg/kg for den første administration og 5 mg/kg for den anden og tredje administration.

Denne beregnede mængde vil blive givet som infusion i en vene over en periode på 15 minutter. Hvis, efter dette første behandlingsforløb, *ductus arteriosus* ikke er lukket eller åbner sig igen, kan dit barns læge beslutte at give endnu et behandlingsforløb.

Hvis *ductus arteriosus* ikke er lukket efter det andet behandlingsforløb, vil lægen muligvis foreslå operation.

Spørg dit barns læge eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Det er imidlertid vanskeligt at adskille dem fra ofte forekommende komplikationer hos præmature børn og komplikationer grundet sygdommen.

De mulige bivirkninger er angivet nedenfor.

Meget almindelige (kan forekomme hos mere end 1 ud af 10 personer)

- Fald i antallet af blodplader i blodet (trombocytopeni)
- Fald i antallet af de hvide blodceller, der hedder neutrofile celler (neutropeni)
- Stigning i kreatininniveau i blodet
- Fald i natriumniveau i blodet
- Åndedrætsbesvær (brønkopulmonal dysplasi).

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- Blødning inde i kraniet (intraventrikulær hæmoragi) og hjerneskade (periventriculær leukomalaci)
- Blødning i lungerne
- Huller i og skade på tarmvæv (nekrotiserende enterocolitis)
- Nedsat ladt urinmængde, blod i urinen, væskeophobning.

Ikke almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- Akut nyresvigt
- Tarmblødning
- Unormal lav iltmætning i det arterielle blod (hypoksi).

Ikke kendt (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

- Perforation af mavesækken
- Et stort, rødt og skællende udslæt med knuder under huden og blæredannelse, primært i hudfolder, på kroppen og på armene og ledsaget af feber i begyndelsen af behandlingen (akut generaliseret eksantematøs pustulose). Hold op med at bruge Ibuprofen Gen.Orph, hvis du udvikler disse symptomer, og søg læge med det samme. Se også pkt. 2.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med lægen eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på etiketten efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Der er ingen særlige opbevaringsbetingelser for dette lægemiddel.

Efter åbning skal Ibuprofen Gen.Orph anvendes med det samme.

Brug ikke lægemidlet, hvis du bemærker synlige tegn på nedbrydning af opløsningen.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Ibuprofen Gen.Orph indeholder:

- Aktivt stof: Ibuprofen. Hver ml indeholder 5 mg ibuprofen. Hver ampul a 2 ml indeholder 10 mg ibuprofen.
- Øvrige indholdsstoffer: trometamol, natriumchlorid, natriumhydroxid (til justering af pH), saltsyre (til justering af pH) og vand til injektion. Se punkt 2. Ibuprofen Gen.Orph indeholder natrium.

Udseende og pakningsstørrelser

Ibuprofen Gen.Orph 5 mg/ml injektionsvæske, opløsning, er en klar, farveløs til let gul opløsning. Ibuprofen Gen.Orph 5 mg/ml injektionsvæske, opløsning, leveres i æsker af 4 ampuller a 2 ml.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

[Диакомерс ЕООД](#)
[Тел.: +359 2 807 50 00](tel:+35928075000)
[E-mail: diacommerce@diacommerce.bg](mailto:diacommerce@diacommerce.bg)

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

Pharma International S.A.
Tel: +34 915 635 856
E-mail: farmacovigilancia@pharmaintl.net

Frankrig

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

Hrvatska

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

Irland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Gen.Orph

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Biojam, S.A.
Tel: +351 212 697 912
E-mail: farmacovigilancia@phagecon.pt

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Gen.Orph

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

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

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

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu> og på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside <http://www.laegemiddelstyrelsen.dk>.

<----->

Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersoner:

Som ved alle parenterale produkter bør ampuller med Ibuprofen Gen.Orph inspiceres visuelt for småpartikler og emballagens integritet forud for anvendelsen. Ampullerne er kun beregnet til éngangsbrug. Al ubrugt opløsning skal kasseres.

Dosering og administration (se også pkt. 3)

Kun til intravenøs brug. Behandling med Ibuprofen Gen.Orph må kun foregå på en neonatal intensivafdeling under overvågning af en erfaren neonatolog.

Et behandlingsforløb defineres som tre intravenøse doser Ibuprofen Gen.Orph givet med 24 timers interval.

Dosen af ibuprofen justeres efter legemsvægt som følger:

- 1. injektion: 10 mg/kg
- 2. og 3. injektion: 5 mg/kg.

Hvis *ductus arteriosus* ikke lukker sig 48 timer efter den sidste injektion, eller hvis den åbner sig igen, kan der gives endnu et behandlingsforløb på 3 doser som ovenfor.

Hvis tilstanden er uændret efter det andet behandlingsforløb, kan operation af PDA derefter blive nødvendig.

Hvis der opstår anuria eller manifest oliguria efter den første eller den anden dosis, bør den næste dosis først gives, når urinmængden er vendt tilbage til normalt niveau.

Administration

Ibuprofen Gen.Orph bør gives som en kort infusion over 15 minutter, fortrinsvis ufortyndet. For at lette administrationen kan der anvendes en infusionspumpe.

Om nødvendigt kan injektionsmængden justeres med enten natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, eller glucose 50 mg/ml (5 %) injektionsvæske, opløsning, i en PVC-fri pose. Enhver ubrugt del af opløsningen bør kasseres.

Den totale mængde opløsning injiceret hos præmature spædbørn bør regnes med i den totale mængde væske givet dagligt. En maksimal mængde på 80 ml/kg/dag den første dag i livet bør sædvanligvis respekteres. Dette bør progressivt øges i de følgende 1-2 uger (omkring 20 ml/kg fødselsvægt/dag) op til en maksimal mængde på 180 ml/kg fødselsvægt/dag.

Uforligeligheder

Chlorhexidin må ikke bruges til at desinficere ampullens hals, da det ikke er foreneligt med Ibuprofen Gen.Orph-opløsningen. Til aseptik af ampullen før brug anbefales derfor etanol 60 % eller isopropylalkohol 70 %.

Når ampullens hals desinficeres med et antiseptikum, bør den blive helt tør inden den åbnes, for at undgå interaktion med Ibuprofen Gen.Orph-opløsningen.

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler med undtagelse af natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, eller glucose 50 mg/ml (5 %) injektionsvæske, opløsning, i en PVC-fri pose.

For at kunne undgå enhver væsentlig variation i pH på grund af tilstedeværelsen af sure lægemidler, der kunne være tilbage i infusionsslangen, skal denne skylles før og efter indgivelsen af Ibuprofen Gen.Orph med 1,5 til 2 ml af enten natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, eller glucose 50 mg/ml (5 %) injektionsvæske, opløsning, i en PVC-fri pose.