

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ibuprofen Gen.Orph 5 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml oppløsning inneholder 5 mg ibuprofen.

Hver ampulle på 2 ml inneholder 10 mg ibuprofen.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning.

Klar, fargeløs til svakt gul oppløsning.

pH er mellom 7,5 og 8,5 og osmolalitet er mellom 280 og 320 mOsm/kg.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling av hemodynamisk signifikant persisterende *ductus arteriosus* hos premature nyfødte spedbarn med gestasjonsalder under 34 uker.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Ibuprofen Gen.Orph skal kun skje i neonatal intensivavdeling under tilsyn av erfaren neonatolog.

Dosering

En behandlingskur er definert som tre intravenøse injeksjoner med Ibuprofen Gen.Orph gitt med 24 timers intervaller. Den første injeksjonen skal gis etter de første 6 timene etter fødselen.

Ibuprofendosen justeres i henhold til kroppsvekt:

- Første injeksjon: 10 mg/kg
- Andre og tredje injeksjon: 5 mg/kg

Dersom anuri eller manifest oliguri inntreffer etter første eller andre dose, bør ikke neste dose gis før urinutskillelsen er normalisert.

Dersom *ductus arteriosus* ikke lukkes 48 timer etter siste injeksjon, eller dersom den åpnes på nytt, kan en ny kur på tre doser (som ovenfor) gis.

Dersom tilstanden ikke endres etter andre behandlingskur, kan kirurgi være påkrevd.

Administrasjonsmåte

Kun til intravenøs bruk.

Ibuprofen Gen.Orph bør administreres som en kort infusjon over 15 minutter, fortrinnsvis uførtynnet.

Totalt volum av injisert oppløsning bør tas med i beregningen av totalt daglig væskevolum administrert. For instruksjoner om håndtering av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor ibuprofen eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Livstruende infeksjoner.
- Aktiv blødning, særlig ved intrakranial eller gastrointestinal blødning.
- Trombocytopeni eller koagulasjonsforstyrrelser.
- Medfødt hjertefeil der åpen *ductus arteriosus* er nødvendig for opprettholdelse av tilfredsstillende systemisk sirkulasjon eller lungesirkulasjon (f.eks. pulmonal atresi, alvorlig Fallots tetrade, kritisk koarktasjon av aorta).
- Kjent eller mistenkt nekrotiserende enterokolitt.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Før administrering av Ibuprofen Gen.Orph bør det utføres adekvat ekkokardiografisk undersøkelse for å detektere hemodynamisk signifikant persisterende *ductus arteriosus* samt utelukke pulmonal hypertensjon og medfødt ductusavhengig hjertefeil.

Siden profylaktisk bruk i de tre første levedøgn (start innen seks timer etter fødsel) hos premature nyfødte spedbarn med gestasjonsalder under 28 uker har vært assosiert med økte pulmonale og renale bivirkninger, bør ikke Ibuprofen Gen.Orph gis profylaktisk ved noen gestasjonsalder (se pkt. 4.8 og 5.1). Det har vært rapportert om alvorlig hypoksi med pulmonal hypertensjon hos tre nyfødte innen én time etter den første infusjonen. Dette ble reversert innen 30 minutter etter påbegynt inhalasjonsbehandling med nitrogenoksid.

Dersom hypoksemi oppstår under eller etter infusjon av Ibuprofen Gen.Orph, bør pulmonalt trykk følges nøye.

Da det er vist *in vitro* at ibuprofen fortrenger bilirubin fra dets bindested på albumin, kan risikoen for bilirubinencefalopati hos premature nyfødte spedbarn være økt (se pkt. 5.2). Ibuprofen bør derfor ikke anvendes til spedbarn med markert forhøyet bilirubinkonsentrasjon.

Da ibuprofen er et ikke-steroid antiinflammatorisk legemiddel (NSAID), kan det maskere de vanlige tegnene og symptomene på infeksjon. Ibuprofen Gen.Orph må derfor brukes med forsiktighet ved samtidige infeksjoner (se også pkt. 4.3).

Ibuprofen Gen.Orph bør administreres med forsiktighet slik at ekstravasasjon og eventuell påfølgende vevsirritasjon unngås.

Da ibuprofen kan hemme plateaggregering, bør nyfødte monitoreres med hensyn til tegn på blødning.

Da ibuprofen kan redusere clearance av aminoglykosider, anbefales nøye overvåking av serumnivåer ved samtidig bruk av ibuprofen.

Nøye overvåking av både renale og gastrointestinale funksjoner anbefales.

Alvorlige hudreaksjoner

Alvorlige hudreaksjoner, inkludert eksfoliativ dermatitt, Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse er rapportert i sjeldne tilfeller ved bruk av NSAID-er. Slike bivirkninger kan være dødelige (se pkt. 4.8). Pasientene synes å være mest utsatt for denne type reaksjoner tidlig i behandlingen, og de fleste tilfellene oppstår i løpet av første behandlingsmåned. Akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP) har blitt rapportert ved bruk av preparater som inneholder ibuprofen. Ibuprofen bør seponeres umiddelbart hvis det oppstår tegn eller symptomer på alvorlige hudreaksjoner, slik som utslett, slimhinnelesjoner eller andre tegn på hypersensitivitet.

Det er vist at lukningshastigheten av *ductus arteriosus* (33 til 50 %) hos premature nyfødte spedbarn med gestasjonsalder under 27 uker er lav ved anbefalte doseringsregimer (se pkt. 5.1).

Natrium

Dette legemiddelet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver 2 ml, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Samtidig bruk av Ibuprofen Gen.Orph og følgende legemidler anbefales ikke:

- Diuretika: Ibuprofen kan redusere effekten av diuretika, og diuretika kan øke risikoen for nefrotoksisitet av NSAID-er hos dehydrerte pasienter.
- Antikoagulantia: Ibuprofen kan øke effekten av antikoagulantia og dermed risikoen for blødning.
- Kortikosteroider: Ibuprofen kan øke risikoen for gastrointestinal blødning.
- Nitrogenoksid: Siden begge legemidlene hemmer platefunksjonen, kan samtidig bruk i teorien øke risikoen for blødning.
- Andre NSAID-er: Samtidig bruk av mer enn ett NSAID bør unngås på grunn av den økte risikoen for bivirkninger.
- Aminoglykosider: Ettersom ibuprofen kan redusere clearance av aminoglykosider, kan samtidig bruk øke faren for nyretoksisitet og ototoksisitet (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Ikke relevant.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Ikke relevant.

4.8 Bivirkninger

Det finnes for tiden tilgjengelige data om ca. 1 000 premature nyfødte fra både litteratur og kliniske studier med ibuprofen. Da bivirkninger rapportert hos premature nyfødte kan være relatert til både hemodynamiske konsekvenser av åpen *ductus arteriosus* og direkte effekter av ibuprofen, er det vanskelig å vurdere årsakssammenheng.

Bivirkningstabell

- Rapporterte bivirkninger er listet opp nedenfor i henhold til MedDRA organklasser og frekvens.

Frekvensene er definert som svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), svært sjeldne: $< 1/10\ 000$) og ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 1 - Bivirkningstabell

| Organklassesystem | Frekvens | Bivirkning |
|--|-----------------|--|
| Sykdommer i blod og lymfatiske organer | Svært vanlige | Trombocytopeni Nøytropeni |
| Nevrologiske sykdommer | Vanlige | Intraventrikulær blødning Periventrikulær leukomalasi |
| Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum | Svært vanlige | Bronkopulmonal dysplasi* |
| | Vanlige | Pulmonal blødning |
| | Mindre vanlige | Hypoksemi* |
| Gastrointestinale sykdommer | Vanlige | Nekrotiserende enterokolitt Intestinal perforasjon |
| | Mindre vanlige | Gastrointestinal blødning |
| | Ikke kjent | Gastrisk perforering |
| Hud- og underhudssykdommer | Ikke kjent | Akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP) |
| Sykdommer i nyre og urinveier | Vanlige | Oliguri Væskeretensjon Hematuri |
| | Mindre vanlige | Akutt nyresvikt |
| Undersøkelser | Svært vanlige | Økt kreatinin i blodet Nedsatt natrium i blodet |
| <i>*se nedenfor</i> | | |

I en kurativ klinisk studie med 175 premature nyfødte spedbarn med gestasjonsalder under 35 uker, var insidens av bronkopulmonal dysplasi ved 36 uker etter unnfangelse 13/81 (16 %) for indometacin sammenlignet med 23/94 (24 %) for ibuprofen.

I en klinisk studie hvor ibuprofen ble administrert profylaktisk i løpet av de første seks timene etter fødselen, ble det rapportert om pulmonal hypertensjon hos tre nyfødte spedbarn med gestasjonsalder under 28 uker. Dette inntraff innen én time etter den første infusjonen og ble reversert innen 30 minutter etter inhalasjon av nitrogenoksid. Det har også vært rapporter etter markedsføring om pulmonal hypertensjon når ibuprofen ble administrert til premature nyfødte i en klinisk setting.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Der er ingen rapporterte tilfeller av overdosering med intravenøs ibuprofen hos premature nyfødte spedbarn.

Overdoser har imidlertid vært beskrevet hos nyfødte og barn som har fått oral ibuprofen. Det er observert sentralnervøs depresjon, kramper, gastrointestinale forstyrrelser, bradykardi, hypotensjon, apné, unormal nyrefunksjon og hematuri.

Det har vært rapportert at massive overdoser (mer enn 1 000 mg/kg) induserer koma, metabolsk acidose og forbigående nyresvikt. Alle pasienter kom seg ved hjelp av konvensjonell behandling. Kun ett rapportert dødsfall er publisert: Etter en overdose på 469 mg/kg utviklet et 16 måneder gammelt barn en apnéisk episode med anfall og fatal aspirasjonspneumoni.

Behandlingen av ibuprofenoverdoser er hovedsakelig støttende.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre midler for hjerteterapi, ATC-kode: C01 EB16

Ibuprofen er et NSAID med antiinflammatorisk, analgetisk og antipyretisk aktivitet. Ibuprofen er en racemisk blanding av S(+)- og R(-)-enantiomerer. *In vivo*- og *in vitro*-studier indikerer at S(+)-isomeren er ansvarlig for den kliniske aktiviteten. Ibuprofen er en ikke-selektiv hemmer av cyklooksigenase, hvilket resulterer i nedsatt prostaglandinsyntese.

Siden prostaglandiner er involvert ved persisterende *ductus arteriosus* etter fødsel, er det antatt at denne effekten er den primære virkningsmekanismen for ibuprofen ved denne indikasjonen.

I en dose-respons-studie med Ibuprofen hos 40 premature nyfødte spedbarn var lukningsraten av *ductus arteriosus* assosiert med 10-5-5 mg/kg-doseregimet, 75 % (6/8) hos nyfødte med gestasjonsalder på 27-29 uker og 33 % (2/6) hos nyfødte med gestasjonsalder på 24-26 uker.

Profylaktisk bruk av Ibuprofen de første tre levedøgn (start innen seks timer etter fødsel) hos premature nyfødte spedbarn med gestasjonsalder under 28 uker har vært assosiert med økt insidens av nyresvikt og pulmonale bivirkninger, inkludert hypoksi, pulmonal hypertensjon og pulmonal blødning, sammenlignet med kurativ bruk. Insidensen av neonatal intraventrikulær blødning av grad III-IV og kirurgisk ligering assosiert med profylaktisk bruk av Ibuprofen, var imidlertid lavere.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Distribusjon

Til tross for at det er observert stor variabilitet i den premature populasjonen, er maksimale plasmakonsentrasjoner målt til rundt 35-40 mg/l både etter initiell boosterdose på 10 mg/kg og etter siste vedlikeholdsdose, uavhengig av gestasjons- og postnatal alder. Gjenværende konsentrasjoner ligger på rundt 10-15 mg/l 24 timer etter siste dose på 5 mg/kg.

Plasmakonsentrasjoner av S-enantiomeren er mye høyere enn konsentrasjonene av R-enantiomeren. Dette gjenspeiler en rask kiral inversjon fra R- til S-form i tilsvarende forhold som hos voksne (ca. 60 %).

Gjennomsnittlig tilsynelatende distribusjonsvolum er 200 ml/kg (62 til 350 ifølge ulike studier). Sentralt distribusjonsvolum avhenger muligens av status på *ductus* og avtar etter hvert som *ductus* lukkes.

In vitro-studier antyder at ibuprofen, i likhet med andre NSAID-er, i høy grad bindes til plasmaalbumin selv om bindingsgraden ser ut til å være signifikant lavere (95 %) enn hos voksne (99 %). Ibuprofen konkurrerer med bilirubin om binding til albumin i serum hos nyfødte spedbarn, og følgelig kan den frie bilirubinfraksjonen øke ved høye ibuprofenkonsentrasjoner.

Eliminasjon

Eliminasjonshastigheten er betraktelig lavere enn hos eldre barn og voksne, og gjennomsnittlig eliminasjonshalveringstid er ca. 30 timer (16-43). Clearance av begge enantiomerene øker med gestasjonsalder; i alle fall i perioden fra 24 til 28 uker.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Hos premature nyfødte reduserte ibuprofen plasmakonsentrasjonen av prostaglandiner og deres metabolitter signifikant, særlig PGE2 og 6-keto-PGF-1-alfa. Nivåene holdt seg lave i opptil 72 timer hos nyfødte som fikk tre doser ibuprofen, mens det ble observert påfølgende nye økninger etter 72 timer ved administrasjon av kun én dose ibuprofen.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Det finnes ingen prekliniske data som anses som relevante, utover det som er inkludert i andre avsnitt av denne preparatomtalen. Med unntak av en akutt toksisitetstudie har det ikke vært utført ytterligere studier med ibuprofen hos juvenile dyr.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Trometamol
Natriumklorid
Natriumhydroksid (for pH-justering)
Saltsyre (for pH-justering)
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6. Klorheksidin må ikke benyttes for å desinfisere ampulletoppen fordi stoffet ikke er kompatibelt med Ibuprofen Gen.Orph-løsningen.

Ibuprofen Gen.Orph-oppløsning skal ikke komme i kontakt med sure oppløsninger, som f.eks. visse antibiotika eller diuretika. Infusjonsslangen må skylles mellom administrasjon av ulike legemidler (se pkt. 6.6).

6.3 Holdbarhet

2 år.

For å unngå mulig mikrobiologisk forurensning, skal preparatet anvendes umiddelbart etter første anbrudd.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

2 ml oppløsning i en fargeløs ampulle av type 1 glass.

Ibuprofen Gen.Orph leveres i pakninger à 4 × 2 ml-ampuller.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

I likhet med alle parenterale preparater skal ampullene med Ibuprofen Gen.Orph inspiseres visuelt for partikler før bruk. Kontroller også at beholderen er uskadd. Ampullene er kun ment for engangsbruk, og ubrukt oppløsning skal kastes.

For desinfeksjon av ampullen før bruk anbefales bruk av 60 % etanol eller 70 % isopropylalkohol. For å unngå enhver interaksjon med Ibuprofen Gen.Orph-løsningen i forbindelse med desinfeksjon av ampulletoppen, skal ampullen være fullstendig tørr før den åpnes.

Passende volum for den nyfødte bestemmes ut ifra kroppsvekt og bør injiseres intravenøst som en kort infusjon over 15 minutter, fortrinnsvis ufortynnet.

Kun 9 mg/ml natriumkloridoppløsning (0,9 %) til injeksjon eller 50 mg/ml glukoseoppløsning (5 %) til

injeksjon i PVC-fri pose skal anvendes ved justering av injeksjonsvolumet. Totalt volum av injisert oppløsning til premature nyfødte bør tas med i beregningen av totalt daglig væskevolum administrert. Et maksimalt volum på 80 ml/kg/døgn det første levedøgn bør ikke overskrides. Dette kan økes gradvis de påfølgende én til to ukene (ca. 20 mg/kg fødselsvekt/døgn) opptil et maksimalt volum på 180 ml/kg fødselsvekt/døgn.

For å unngå kontakt med sure oppløsninger skal infusjonsslangen skylles med 1,5-2 ml 9 mg/ml natriumklorid (0,9 %) eller 50 mg/ml glukose (5 %) oppløsning til injeksjon i PVC-fri pose over 15 minutter både før og etter administrasjon av Ibuprofen Gen.Orph.

Etter første anbrudd av ampullen skal ubrukt oppløsning kastes.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/23/1791/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse:

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency, EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning. (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2.)

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ibuprofen Gen.Orph 5 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning
ibuprofen

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ml inneholder 5 mg ibuprofen.
Hver ampulle på 2 ml inneholder 10 mg ibuprofen.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: Trometamol, natriumklorid, natriumhydroksid, saltsyre, vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske
Oppløsning 4 x 2 ml-ampuller

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Intravenøs bruk som kort infusjon. Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP
Fra et mikrobiologisk synspunkt skal preparatet anvendes umiddelbart.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/23/1791/001

13. PRODUKSJONSNUMMER<, DONASJONS- OG PRODUKTKODER>

Batch

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Begrunnelse for ikke å inkludere blindeskrift godtatt

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

ETIKETT PÅ GLASSAMPULLE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Ibuprofen Gen.Orph 5 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning
ibuprofen
i.v. bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Se pakningsvedlegg.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

10 mg / 2 ml

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Ibuprofen Gen.Orph 5 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning ibuprofen

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om

1. Hva Ibuprofen Gen.Orph er, og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Ibuprofen Gen.Orph
3. Hvordan du bruker Ibuprofen Gen.Orph
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Ibuprofen Gen.Orph
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Ibuprofen Gen.Orph er, og hva det brukes mot

Babyer bruker ikke lungene mens de er i morens mage. Ufødte barn har en blodåre nær hjertet, som kalles *ductus arteriosus*. Denne blodåren gjør at babyens blod som sirkulerer i kroppen, omgår lungene.

Når barnet er født og begynner å bruke lungene, lukkes normalt *ductus arteriosus*. I noen tilfeller skjer imidlertid ikke dette. Den medisinske betegnelsen på denne tilstanden er «persisterende *ductus arteriosus*» eller åpen *ductus arteriosus*. Dette kan medføre hjerteproblemer hos babyen. Denne tilstanden forekommer mye oftere hos premature spedbarn enn hos fullbårne spedbarn. Ibuprofen Gen.Orph som gis til babyen, kan bidra til å lukke *ductus arteriosus*.

Virkestoffet i Ibuprofen Gen.Orph er ibuprofen. Ibuprofen Gen.Orph lukker *ductus arteriosus* ved å hemme dannelsen av prostaglandiner. Prostaglandiner er substanser som forekommer naturlig i kroppen, og som holder *ductus arteriosus* åpen.

2. Hva du må vite før du bruker Ibuprofen Gen.Orph

Ibuprofen Gen.Orph gis kun til babyen din av erfarent helsepersonell i neonatal intensivavdeling.

Bruk ikke Ibuprofen Gen.Orph

- dersom babyen er allergisk overfor ibuprofen eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- dersom babyen har en livstruende infeksjon som ikke behandles
- dersom babyen blør, særlig hvis blødningen er i kraniet eller i tarmene
- dersom babyen har reduksjon i antall blodceller kalt blodplater (trombocytopeni) eller andre problemer med blodkoagulasjonen (blodlevring)
- dersom babyen har nyreproblemer
- dersom babyen har andre hjerteproblemer som krever at *ductus arteriosus* holdes åpen slik at tilstrekkelig blodsirkulasjon opprettholdes
- dersom babyen har eller det er mistanke om visse tarmproblemer (en sykdom kalt nekrotiserende enterokolitt)

Advarsler og forsiktighetsregler

- Før behandling med Ibuprofen Gen.Orph, skal babyens hjerte undersøkes for å bekrefte at

ductus arteriosus er åpen.

- Ibuprofen Gen.Orph bør ikke gis i de første seks timene etter fødselen.
- Behandling med Ibuprofen Gen.Orph bør ikke skje dersom det mistenkes at babyen har leversykdom. Tegn og symptomer på dette inkluderer gulfarging av hud og øyne.
- Dersom babyen allerede har en infeksjon som behandles, vil ikke legen behandle babyen med Ibuprofen Gen.Orph før han/hun har undersøkt babyens tilstand nøye.
- Helsepersonell bør gi Ibuprofen Gen.Orph til babyen med forsiktighet slik at hud og omkringliggende vev ikke skades.
- Ibuprofen kan nedsette blodets evne til å koagulere. Babyen bør derfor overvåkes med hensyn til tegn på vedvarende blødning.
- Babyen kan utvikle blødning i tarmene og nyrene. For å oppdage dette kan babyens urin og avføring testes for å finne ut om det er blod til stede.
- Ibuprofen Gen.Orph kan redusere urinmengden babyen skiller ut. Dersom denne reduseres betydelig, kan det hende at behandlingen må stoppes inntil urinvolumet igjen er normalt.
- Ibuprofen Gen.Orph kan være mindre effektivt hos svært premature babyer yngre enn 27 uker gestasjonsalder.
- Det er rapportert om alvorlige hudreaksjoner i forbindelse med behandling med Ibuprofen Gen.Orph. Avslutt behandlingen med Ibuprofen Gen.Orph og oppsøk medisinsk hjelp umiddelbart dersom du får hudutslett, lesjoner i slimhinnene, blemmer eller andre tegn på allergi. Dette kan være symptomer på en svært alvorlig hudreaksjon. Se avsnitt 4.

Andre legemidler og Ibuprofen Gen.Orph

Snakk med lege eller apotek dersom babyen din bruker eller nylig har brukt andre legemidler.

Dersom visse andre legemidler gis samtidig med Ibuprofen Gen.Orph, kan det oppstå bivirkninger. Disse er beskrevet nedenfor:

- Babyen kan få problemer med å skille ut urin, og legen kan foreskrive vanndrivende midler. Ibuprofen kan redusere virkningen av disse legemidlene.
- Babyen kan få såkalte antikoagulantia (legemidler som hindrer at blodet koagulerer). Ibuprofen kan øke den antikoagulerende effekten av disse legemidlene.
- Babyen kan få nitrogenoksid for å bedre blodets evne til å ta opp oksygen. Ibuprofen kan øke risikoen for blødning.
- Babyen kan få kortikosteroider mot betennelse. Ibuprofen kan øke risikoen for blødning i mage-/tarmregionen.
- Babyen din kan få andre NSAID-er: Samtidig bruk av mer enn ett NSAID bør unngås på grunn av den økte risikoen for bivirkninger.
- Babyen kan få aminosider (en gruppe antibiotika) for å behandle infeksjon. Ibuprofen kan øke konsentrasjonen av aminosider i blodet og dermed øke faren for bivirkninger på nyrer og ører.

Ibuprofen Gen.Orph inneholder natrium

Dette legemiddelet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver 2 ml, og er så godt som «natriumfritt».

3. Hvordan du bruker Ibuprofen Gen.Orph

Ibuprofen Gen.Orph skal kun gis av erfarent helsepersonell i neonatal intensivavdeling.

En behandlingskur er definert som tre intravenøse injeksjoner med Ibuprofen Gen.Orph, gitt med 24 timers mellomrom. Dosen som gis, bestemmes ut ifra babyens vekt og er 10 mg/kg for den første injeksjonen og 5 mg/kg for den andre og tredje injeksjonen.

Den beregnede mengden vil gis som en infusjon i en vene over en periode på 15 minutter. Dersom *ductus arteriosus* ikke lukkes etter denne første behandlingskuren, eller hvis den åpnes igjen, kan legen bestemme at det skal gis en ny behandlingskur.

Hvis *ductus arteriosus* fremdeles ikke er lukket etter andre behandlingskur, kan kirurgi være påkrevd.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan Ibuprofen Gen.Orph forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Det er imidlertid vanskelig å skille disse fra andre komplikasjoner som ofte inntreffer hos premature babyer, og fra komplikasjoner som skyldes selve sykdommen.

Mulige bivirkninger er oppført nedenfor.

Svært vanlige (kan forekomme hos mer enn 1 av 10 personer)

- Redusert antall blodplater (trombocytopeni)
- Redusert antall hvite blodceller kalt nøytrofiler (nøytropeni)
- Økning i kreatininkonsentrasjonen i blodet
- Reduksjon i natriumkonsentrasjonen i blodet
- Pusteproblemer (brønkopulmonal dysplasi)

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- Blødning på innsiden av kraniet (intraventrikulær blødning) og hjerneskade (periventrikulær leukomalasi)
- Blødning i lungene
- Perforasjon (hulldannelse) av tarmen og skader på tarmvevet (nekrotiserende enterokolitt)
- Redusert urinutskillelse, blod i urinen, væskeretensjon

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- Akutt svikt i nyrefunksjonen
- Blødning i tarmen
- Lavere oksygeninnhold enn normalt i arterieblodet (hypoksemi)

Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

- Perforering av magen
- Rødlig, skjellete utbredt utslett med klumper under huden, og blemmer hovedsakelig lokalisert på hudfolder, kropp og armer, ledsaget av feber ved behandlingsstart (akutt generalisert eksantematøs pustulose). Avslutt behandling med Ibuprofen Gen.Orph dersom du får noen av disse symptomene og oppsøk medisinsk hjelp umiddelbart. Se også avsnitt 2.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/pasientmelding. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Ibuprofen Gen.Orph

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser. Legemidlet skal anvendes umiddelbart etter åpning. Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager synlige tegn på forringelse av oppløsningen.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket

hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Ibuprofen Gen.Orph

- Virkestoff er ibuprofen. Hver ml inneholder 5 mg ibuprofen. Hver 2 ml ampulle inneholder 10 mg ibuprofen.
- Andre innholdsstoffer er trometamol, natriumklorid, natriumhydroksid (for pH-justering), saltsyre (for pH-justering) og vann til injeksjonsvæsker. Se avsnitt 2. «Ibuprofen Gen.Orph inneholder natrium».

Hvordan Ibuprofen Gen.Orph ser ut og innholdet i pakningen

Ibuprofen Gen.Orph 5 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning er en klar, fargeløs til svakt gul oppløsning. Ibuprofen Gen.Orph 5 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning leveres i esker med fire 2 ml ampuller.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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
E-mail: diacommerce@diacommerce.bg

Luxembourg/Luxemburg

Gen.Orph
Tél/Tel.: +33 (0)1 47 71 04 50
email: 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

Malta

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

Deutschland

Gen.Orph
Tel: +49 30 8560687897

Nederland

Gen.Orph
Tel: +32 (0)496 85 87 49

email:
pharmacovigilance.DE@propharmagroup.com

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Ireland

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

Ísland

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

Latvija

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

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

United Kingdom

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

Dette pakningsvedlegget ble sist godkjent

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency, EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

I likhet med alle parenterale preparater skal ampullene med Ibuprofen Gen.Orph inspiseres visuelt for partikler før bruk. Kontroller også at beholderen er uskadd. Ampullene er kun ment for engangsbruk, og ubrukt oppløsning skal kastes.

Dosering og administrasjonsmåte (se også avsnitt 3)

Kun til intravenøs bruk. Behandling med Ibuprofen Gen.Orph skal kun skje i neonatal intensivavdeling under tilsyn av erfaren neonatolog.

En behandlingskur er definert som tre intravenøse doser med Ibuprofen Gen.Orph gitt med 24 timers intervaller. Ibuprofendosen justeres i henhold til kroppsvekt:

- Første injeksjon: 10 mg/kg
- Andre og tredje injeksjon: 5 mg/kg

Dersom *ductus arteriosus* ikke lukkes 48 timer etter siste injeksjon, eller dersom den åpnes på nytt, kan en ny kur på tre doser (som ovenfor) gis.

Dersom tilstanden ikke endres etter andre behandlingskur, kan kirurgi være påkrevd.

Dersom anuri eller manifest oliguri inntreffer etter første eller andre dose, bør ikke neste dose gis før urinutskillelsen er normalisert.

Administrasjonsmåte:

Ibuprofen Gen.Orph bør administreres som en kort infusjon over 15 minutter, fortrinnsvis ufortynnet. En infusjonspumpe kan benyttes for å lette administreringen.

Om nødvendig kan injeksjonsvolumet tilpasses med enten 9 mg/ml natriumkloridoppløsning (0,9 %) til injeksjon eller 50 mg/ml glukoseoppløsning (5 %) til injeksjon i PVC-fri pose. Ikke anvendt oppløsning skal kastes.

Totalt volum av injisert oppløsning til premature nyfødte bør tas med i beregningen av totalt daglig væskevolum administrert. Et maksimalt volum på 80 ml/kg/døgn det første levedøgn bør ikke overskrides. Dette kan økes gradvis de påfølgende én til to ukene (ca. 20 mg/kg fødselsvekt/døgn) opp til et maksimalt volum på 180 ml/kg fødselsvekt/døgn.

Uforlikeligheter

Klorheksidin må ikke benyttes for å desinfisere ampulletoppen fordi stoffet ikke er kompatibelt med Ibuprofen Gen.Orph-løsningen. For desinfeksjon av ampullen før bruk anbefales derfor bruk av 60 % etanol eller 70 % isopropylalkohol.

For å unngå enhver interaksjon med Ibuprofen Gen.Orph-løsningen i forbindelse med desinfeksjon av ampulletoppen, skal ampullen være fullstendig tørr før den åpnes.

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn 9 mg/ml natriumkloridoppløsning (0,9 %) til injeksjon eller 50 mg/ml glukoseoppløsning (5 %) til injeksjon i PVC-fri pose.

For å unngå store variasjoner i pH på grunn av tilstedeværelse av sure legemidler i infusjonsslangen, skal denne skylles med 1,5-2 ml 9 mg/ml natriumklorid (9 %) eller 50 mg/ml glukose (5 %) oppløsning til injeksjon i PVC-fri pose både før og etter administrasjon av Ibuprofen Gen.Orph.