**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ibuprofène Gen.Orph 5 mg/mL solution injectable

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque mL de solution contient 5 mg d'ibuprofène.

Chaque ampoule de 2 mL contient 10 mg d'ibuprofène.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

Solution limpide, incolore à légèrement jaunâtre.
Le pH est compris entre 7,5 et 8,5 et l'osmolalité est comprise entre 280 et 320 mOsm/kg.

## 4. INFORMATIONS CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Traitement du canal artériel persistant hémodynamiquement significatif chez le nouveau-né prématuré d'âge gestationnel inférieur à 34 semaines.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Ibuprofène Gen.Orph doit impérativement être administré en unité de soins intensifs en néonatologie, sous la responsabilité d'un néonatologiste expérimenté.

Posologie

Une cure correspond à trois injections d'Ibuprofène Gen.Orph administrées par voie intraveineuse à 24 heures d'intervalle. La première injection doit être administrée à partir de la 6e heure de vie.
La dose d'ibuprofène est adaptée en fonction du poids corporel, de la manière suivante:

- 1re injection: 10 mg/kg,
- 2e et 3e injections: 5 mg/kg.

En cas d'anurie ou d'oligurie significative après la première ou la deuxième dose, attendre le retour à la normale de la diurèse avant d'administrer la dose suivante.

Si le canal artériel ne s'est pas fermé 48 heures après la dernière injection ou s'il s'ouvre à nouveau, une deuxième cure de 3 doses pourra être administrée, comme indiqué ci-dessus.

Si l'état du nouveau-né reste inchangé après la deuxième série de trois doses, le traitement chirurgical de la persistance du canal artériel peut être envisagé.

Mode d'administration:

Voie intraveineuse uniquement.

Ibuprofène Gen.Orph sera administré en perfusion courte de 15 minutes, de préférence non dilué.

Le volume total de solution injecté devra tenir compte du volume total de liquide administré par jour. Pour les instructions concernant la manipulation du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

## 4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Infection mettant en jeu le pronostic vital;
- Hémorragie, en particulier hémorragie intracrânienne ou gastro-intestinale;
- Thrombocytopénie ou troubles de la coagulation;
- Insuffisance rénale significative;
- Cardiopathie congénitale quand l'ouverture du canal artériel est nécessaire pour assurer un débit sanguin pulmonaire ou systémique satisfaisant (par exemple atrésie pulmonaire, tétralogie de Fallot grave, coarctation de l'aorte grave);
- Entérocolite nécrosante connue ou suspectée.

## 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Avant l'administration d'Ibuprofène Gen.Orph, une échocardiographie devra être effectuée afin de détecter un canal artériel persistant hémodynamiquement significatif et d'exclure une hypertension pulmonaire et une cardiopathie congénitale ducto-dépendante.

L'utilisation d'Ibuprofène Gen.Orph à titre prophylactique chez des nouveau-nés de moins de 28 semaines d'âge gestationnel au cours des trois premiers jours de vie (début d'administration dans les 6 heures suivant la naissance), a été associée à une augmentation des effets indésirables pulmonaires et rénaux; c'est pourquoi Ibuprofène Gen.Orph ne doit pas être utilisé à titre prophylactique quel que soit l'âge gestationnel (voir rubriques 4.8 et 5.1). Des cas d'hypoxémie sévère avec hypertension pulmonaire, survenant dans l'heure suivant la première injection, ont notamment été rapportés chez trois nouveau-nés, avec un retour à la normale dans les 30 minutes suivant l'inhalation d'oxyde nitrique.
En cas de survenue d'une hypoxémie pendant ou après la perfusion d'Ibuprofène Gen.Orph, la pression artérielle pulmonaire doit être surveillée étroitement.

Un déplacement de la bilirubine liée à l'albumine ayant été observé in vitro en présence d'ibuprofène, l'administration de ce médicament est susceptible d'accroître le risque d'encéphalopathie bilirubinémique chez les nouveau-nés prématurés (voir rubrique 5.2). L'ibuprofène ne doit donc pas être utilisé chez les nourrissons présentant une élévation prononcée de la bilirubinémie.

L'ibuprofène étant un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS), il peut masquer les signes et les symptômes habituels d'une infection. Par conséquent, Ibuprofène Gen.Orph doit être utilisé avec prudence en cas d'infection (voir également rubrique 4.3).

Ibuprofène Gen.Orph doit être administré avec précaution afin d'éviter une extravasation et l'irritation tissulaire éventuelle qui en résulterait.

L'ibuprofène peut inhiber l'agrégation plaquettaire; une surveillance des signes éventuels de saignement doit être instaurée chez les nouveau-nés prématurés.

L'ibuprofène pouvant diminuer la clairance des aminoglycosides, une surveillance attentive de leurs concentrations plasmatiques est recommandée en cas de co-administration avec l'ibuprofène.

Une surveillance attentive des fonctions rénale et gastro-intestinale est recommandée.

<u>Réactions cutanées graves</u>

Des réactions cutanées graves, certaines mortelles, y compris la dermatite exfoliatrice, le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique, ont été rarement rapportées en association avec l'utilisation d'AINS (voir rubrique 4.8). L'incidence de ces effets indésirables semble plus importante en début de traitement, le délai d'apparition se situant dans la majorité des cas dans le premier mois de traitement. Des cas de pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) et de réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS) ont été rapportés en lien avec des médicaments contenant de l'ibuprofène. L'ibuprofène devrait être arrêté dès la première apparition de signes et symptômes de réactions cutanées graves telles que des éruptions cutanées, lésions des muqueuses, ou de tout autre signe d'hypersensibilité.

Chez les nouveau-nés de moins de 27 semaines d'âge gestationnel, le taux de fermeture du canal artériel (33 % à 50 %) s'est avéré faible à la posologie recommandée (voir rubrique 5.1).

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) pour 2 mL, c. à d. qu'il est essentiellement «sans sodium».

## 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

L'administration concomitante d'Ibuprofène Gen.Orph avec les médicaments ci-dessous est déconseillée:
- les diurétiques: l'ibuprofène peut réduire l'efficacité des diurétiques; ces derniers peuvent augmenter le risque de néphrotoxicité des AINS chez les patients déshydratés.
- les anticoagulants: l'ibuprofène peut augmenter l'efficacité des anticoagulants et augmenter les risques de saignement.
- les corticostéroïdes: l'ibuprofène peut augmenter les risques de saignement gastro-intestinal.
- l'oxyde nitrique: ces deux médicaments inhibant la fonction plaquettaire, leur association pourrait, en théorie, augmenter les risques de saignement.
- les autres AINS: l'utilisation simultanée de plus d'un AINS doit être évitée en raison du risque accru de réactions indésirables.
- les aminoglycosides: l'ibuprofène pouvant diminuer la clairance des aminoglycosides, leur co-administration peut augmenter leur risque de néphrotoxicité et d'ototoxicité (voir rubrique 4.4).

## 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Sans objet.

## 4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Sans objet.

## 4.8 Effets indésirables

Les données, issues à la fois de la littérature et des essais cliniques conduits avec l'ibuprofène, sont à l'heure actuelle disponibles sur environ 1 000 nouveau-nés prématurés. Il est difficile d'établir la causalité des effets indésirables rapportés chez le nouveau-né prématuré car ils peuvent être liés aussi bien aux conséquences hémodynamiques du canal artériel persistant, qu'aux effets directs de l'ibuprofène.

Tableau des effets indésirables

- Les effets indésirables sont listés dans le tableau ci-dessous par classe de système d'organes MedDRA et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit: très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100), rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), et fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

**Tableau 1. Tableau des effets indésirables**

| Classe de systèmes d'organes (SOC) | Fréquence | Effet indésirable |
|---|---|---|
| Affections hématologiques et du système lymphatique | Très fréquent | Thrombocytopénie<br>Neutropénie |
| Affections du système nerveux | Fréquent | Hémorragie intraventriculaire, leucomalacie périventriculaire |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales | Très fréquent | Dysplasie bronchopulmonaire* |
| | Fréquent | Hémorragie pulmonaire |
| | Peu fréquent | Hypoxémie* |
| Affections gastro-intestinales | Fréquent | Entérocolite nécrosante<br>Perforation intestinale |
| | Peu fréquent | Hémorragie gastro-intestinale |
| | Fréquence indéterminée | Perforation gastrique |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | Fréquence indéterminée | Pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS) |
| Affections du rein et des voies urinaires | Fréquent | Oligurie,<br>Rétention hydrique,<br>Hématurie |
| | Peu fréquent | Insuffisance rénale aiguë |
| Investigations | Très fréquent | Augmentation de la créatininémie,<br>Diminution du sodium dans le sang |
| ** voir ci-dessous* | | |

Lors d'un essai clinique sur l'effet curatif de l'ibuprofène chez 175 nouveau-nés de moins de 35 semaines d'âge gestationnel, l'incidence des dysplasies bronchopulmonaires à l'âge post-conceptionnel de 36 semaines a été de 13/81 (16 %) pour l'indométhacine et de 23/94 (24 %) pour l'ibuprofène.

Lors d'un essai clinique sur l'effet prophylactique de l'ibuprofène administré au cours des 6 premières heures de vie, une hypoxémie sévère avec hypertension pulmonaire a été décrite chez 3 nouveau-nés de moins de 28 semaines d'âge gestationnel, dans l'heure suivant la première injection. Un retour à la normale a été obtenu dans les 30 minutes suivant l'inhalation d'oxyde nitrique. Des cas d'hypertension pulmonaire suivant l'administration d'ibuprofène à titre thérapeutique chez des nouveau-nés prématurés ont également été rapportés après la mise sur le marché de l'ibuprofène.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

### 4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté avec l'ibuprofène administré par voie intraveineuse chez des nouveau-nés prématurés.

Cependant, des cas de surdosage ont été décrits chez des nourrissons et des enfants ayant reçu de l'ibuprofène par voie orale: dépression du SNC, convulsions, troubles gastro-intestinaux, bradycardie, hypotension, apnée, anomalie de la fonction rénale et hématurie ont été observés.
Un surdosage massif (supérieur à 1 000 mg/kg) a été rapporté comme ayant entraîné un coma, une acidose métabolique et une insuffisance rénale transitoire. Tous les patients se sont rétablis avec un traitement classique. La littérature ne fait état que d'un seul décès: après un surdosage de 469 mg/kg, un enfant de 16 mois a développé un épisode d'apnée avec convulsions et une pneumopathie de déglutition fatale.

Le traitement à mettre en œuvre lors d'un surdosage d'ibuprofène est avant tout symptomatique.

Une utilisation prolongée à des doses supérieures aux doses recommandées ou un surdosage peuvent entraîner une acidose tubulaire rénale et une hypokaliémie.

## 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique: autres préparations cardiaques, code ATC: C01 EB16

L'ibuprofène est un AINS doté d'une activité anti-inflammatoire, antalgique et antipyrétique.
L'ibuprofène est un mélange racémique d'énantiomères S(+) et R(-). Les études in vivo et in vitro indiquent que l'isomère S(+) est responsable de l'activité clinique. L'ibuprofène est un inhibiteur non sélectif de la cyclo-oxygénase, conduisant à une réduction de la synthèse des prostaglandines.
Les prostaglandines jouant un rôle dans la persistance du canal artériel après la naissance, cet effet semble constituer le principal mécanisme d'action de l'ibuprofène dans cette indication.

Dans une étude dose-réponse menée chez 40 nouveau-nés prématurés avec l'ibuprofène à un schéma posologique de 10-5-5 mg/kg, le taux de fermeture du canal artériel a été de 75 % (6/8) chez les nouveau-nés d'âge gestationnel compris entre 27 et 29 semaines et de 33 % (2/6) chez les nouveau-nés d'âge gestationnel compris entre 24 et 26 semaines.

Contrairement à l'usage à titre curatif, l'usage prophylactique de l'ibuprofène au cours des trois premiers jours de la vie (début d'administration dans les 6 heures suivant la naissance) chez des nouveau-nés de moins de 28 semaines d'âge gestationnel a été associé à une incidence accrue d'insuffisance rénale et à des effets indésirables pulmonaires incluant hypoxie, hypertension pulmonaire et hémorragie pulmonaire. À l'inverse, une incidence plus faible d'hémorragie intraventriculaire de grade III-IV et de ligature chirurgicale ont été associées à l'usage prophylactique de l'ibuprofène.

### 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

<u>Distribution</u>

Malgré une grande variabilité observée chez les prématurés, la concentration plasmatique maximale est d'environ 35-40 mg/L après la dose de charge initiale de 10 mg/kg, ainsi qu'après la dernière dose d'entretien, quels que soient l'âge gestationnel et l'âge post-natal. La concentration résiduelle est d'environ 10-15 mg/L 24 heures après administration de la dernière dose de 5 mg/kg.
Les concentrations plasmatiques de l'énantiomère S sont nettement supérieures à celles de l'énantiomère R, ce qui traduit une inversion rapide chirale de la forme R en forme S, dans une proportion identique à celle des adultes (environ 60 %).

Le volume apparent de distribution est en moyenne de 200 mL/kg (62 à 350 selon les études). Le volume central de distribution pourrait dépendre de l'état du canal et diminuer lors de la fermeture de celui-ci.

Les études in vitro indiquent que, comme les autres AINS, l'ibuprofène est fortement lié à l'albumine plasmatique, bien que cette liaison semble significativement plus faible (95 %) chez l'enfant comparativement à celle de l'adulte (99 %). L'ibuprofène entre en compétition avec la bilirubine pour la liaison à l'albumine dans le sérum du nouveau-né. La fraction libre de la bilirubine pourrait donc être augmentée aux fortes concentrations en ibuprofène.

Élimination

La vitesse d'élimination est nettement plus faible que chez les enfants plus âgés et chez les adultes, avec une demi-vie d'élimination chez le prématuré estimée à environ 30 heures (16–43). La clairance des deux énantiomères augmente avec l'âge gestationnel, dans la tranche d'âge comprise entre 24 et 28 semaines.

Relation pharmacocinétique/pharmacodynamique

Chez les nouveau-nés prématurés, l'ibuprofène réduit significativement les concentrations plasmatiques des prostaglandines et de leurs métabolites, en particulier la PGE 2 et la 6-kéto-PGF 1-alpha. Chez les nouveau-nés qui ont reçu 3 doses d'ibuprofène, de faibles concentrations ont été maintenues jusqu'à 72 heures alors que ces concentrations plasmatiques ré-augmentaient 72 heures après administration d'une dose unique d'ibuprofène.

### 5.3 Données de sécurité préclinique

Il n'y a pas de données précliniques se rapportant à la sécurité clinique en dehors des données mentionnées dans les autres sections de ce résumé des caractéristiques du produit. À l'exception d'une étude de toxicité aiguë, aucune autre étude n'a été réalisée sur des animaux juvéniles avec l'ibuprofène.

## 6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

### 6.1 Liste des excipients

Trométamol
Chlorure de sodium
Hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH)
Acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH)
Eau pour préparations injectables.

### 6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6. La chlorhexidine ne doit pas être utilisée pour désinfecter le col de l'ampoule en raison de son incompatibilité avec la solution d'Ibuprofène Gen.Orph.

La solution d'Ibuprofène Gen.Orph ne doit entrer en contact avec aucune solution acide, telle que certains antibiotiques ou diurétiques. On procèdera à un rinçage de la tubulure de perfusion entre chaque administration des médicaments (voir rubrique 6.6).

### 6.3 Durée de conservation

4 ans.
Pour éviter une contamination microbiologique possible, le produit doit être utilisé immédiatement après ouverture.

### 6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

### 6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

2 mL de solution dans une ampoule en verre incolore de type 1.

Ibuprofène Gen.Orph est fourni dans une boîte contenant 4 ampoules de 2 mL.

### 6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Comme pour tous les produits à usage parentéral, les ampoules d'Ibuprofène Gen.Orph doivent faire l'objet d'un examen visuel avant utilisation, afin de vérifier l'absence de particules et l'intégrité du conditionnement. Les ampoules sont destinées à un usage unique et toute solution non utilisée doit être éliminée.

Pour garantir l'asepsie de l'ampoule avant ouverture, il est recommandé d'utiliser de l'éthanol 60 % ou de l'isopropanol 70 %.
Si le col de l'ampoule est désinfecté avec un antiseptique, afin d'éviter toute interaction avec la solution d'Ibuprofène Gen.Orph, l'ampoule doit être complètement sèche avant ouverture.

Le volume à administrer au nourrisson doit être déterminé en fonction du poids corporel et doit être injecté par voie intraveineuse en perfusion courte de 15 minutes, de préférence non dilué.

Seule une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) ou une solution de glucose à 50 mg/mL (5 %) peuvent être utilisées dans une poche sans PVC pour adapter le volume d'injection. Le volume total de solution injecté doit tenir compte du volume total de liquide administré par jour. Le premier jour de vie, un volume maximal de 80 mL/kg/jour doit habituellement être respecté; au cours des 1 à 2 semaines suivantes, il pourra progressivement être augmenté (environ 20 mL/kg du poids de naissance/jour) jusqu'à un volume maximal de 180 mL/kg du poids de naissance/jour.

Avant et après administration d'Ibuprofène Gen.Orph, afin d'éviter tout contact avec une solution acide, la ligne de perfusion sera rincée pendant 15 minutes avec 1,5 à 2 mL d'une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) ou de glucose à 50 mg/mL (5 %) dans une poche sans PVC.

Après la première ouverture de l'ampoule, toute solution non utilisée sera éliminée.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## 7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

## 8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/23/1791/001

## 9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 16 février 2024

## 10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu.

**ANNEXE II**

**A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

**B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

**C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

**D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

## A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

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

## B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I: Résumé des caractéristiques du produit, rubrique 4.2).

## C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSUR pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 *quater*, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

## D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;

dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

**ANNEXE III**

**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

# A. ÉTIQUETAGE

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ibuprofène Gen.Orph 5 mg/mL solution injectable
Ibuprofène

## 2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque mL contient 5 mg d'ibuprofène.
Chaque ampoule de 2 mL contient 10 mg d'ibuprofène.

## 3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients: trométamol, chlorure de sodium, hydroxyde de sodium, acide chlorhydrique, eau pour préparations injectables.

## 4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable
4 ampoules de 2 mL

## 5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse en perfusion courte
Lire la notice avant utilisation.

## 6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

## 7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

## 8. DATE DE PÉREMPTION

EXP
D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement.

## 9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

## 10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

## 11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

## 12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/23/1791/001

## 13. NUMÉRO DU LOT

Lot

## 14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

## 15. INDICATIONS D'UTILISATION

## 16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée

## 17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

## 18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES**

**ÉTIQUETTE DE L'AMPOULE EN VERRE**

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Ibuprofène Gen.Orph 5 mg/mL solution injectable
Ibuprofène
Usage IV

## 2. MODE D'ADMINISTRATION

Voir notice

## 3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

## 4. NUMÉRO DU LOT

Lot

## 5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

10 mg/2 mL

## 6. AUTRE

## B. NOTICE

**Notice: Information de l'utilisateur**

**Ibuprofène Gen.Orph 5 mg/mL solution injectable**
Ibuprofène

**Veuillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**
- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Cela s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

**Que contient cette notice**


1. Qu'est-ce qu'Ibuprofène Gen.Orph et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Ibuprofène Gen.Orph
3. Comment prendre Ibuprofène Gen.Orph
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Ibuprofène Gen.Orph
6. Contenu de l'emballage et autres informations


## 1. Qu'est-ce qu'Ibuprofène Gen.Orph et dans quels cas est-il utilisé

Dans le ventre de sa mère, le fœtus ne se sert pas de ses poumons. Il possède, près du cœur, un vaisseau sanguin appelé canal artériel qui permet au sang de circuler dans le reste du corps sans passer par les poumons.
Normalement, après la naissance, lorsque le nouveau-né commence à respirer, le canal artériel se ferme. Mais dans certains cas il arrive que la fermeture ne se fasse pas. En langage médical, cette anomalie s'appelle «persistance du canal artériel», c'est-à-dire que le canal artériel est resté ouvert. Cela peut être la cause de troubles cardiaques. La persistance du canal artériel est bien plus fréquente chez le prématuré que chez l'enfant né à terme.
Lorsqu'il est administré au nouveau-né, Ibuprofène Gen.Orph peut aider le canal artériel à se fermer.

La substance active contenue dans Ibuprofène Gen.Orph est l'ibuprofène. Ibuprofène Gen.Orph permet la fermeture du canal artériel en empêchant l'organisme de produire les prostaglandines, substances chimiques naturelles qui maintiennent le canal artériel ouvert.

## 2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Ibuprofène Gen.Orph

Ibuprofène Gen.Orph ne doit être administré à votre enfant que par des professionnels de santé expérimentés dans une unité de soins intensifs en néonatologie.

**N'utilisez jamais Ibuprofène Gen.Orph**
- si votre enfant est allergique (hypersensible) à l'ibuprofène ou à l'un des autres composants contenus dans Ibuprofène Gen.Orph;
- si votre enfant souffre d'une infection non traitée mettant sa vie en danger;
- si votre enfant saigne, en particulier en cas de saignements intracrâniens ou intestinaux;
- si votre enfant présente une diminution du nombre de cellules sanguines appelées plaquettes (thrombocytopénie) ou s'il a d'autres problèmes de coagulation sanguine;
- si votre enfant a des problèmes rénaux;
- si votre enfant a d'autres problèmes de cœur pour lesquels il est nécessaire de maintenir le canal artériel ouvert, afin qu'une circulation sanguine adéquate soit maintenue;

- si votre enfant présente ou est suspecté d'avoir certains troubles intestinaux (une affection appelée entérocolite nécrosante).

**Avertissements et précautions**
- Avant le traitement par Ibuprofène Gen.Orph, le cœur de votre enfant sera examiné pour confirmer que le canal artériel est ouvert.
- Ibuprofène Gen.Orph ne doit pas être administré au cours des six premières heures de vie.
- Si une maladie du foie est suspectée chez votre enfant, les signes et symptômes sont le jaunissement de la peau et des yeux.
- Si votre enfant souffre déjà d'une infection pour laquelle il est traité, le médecin n'administrera Ibuprofène Gen.Orph qu'après avoir sérieusement étudié son état de santé.
- Ibuprofène Gen.Orph sera administré avec précaution par un professionnel de santé, afin d'éviter d'endommager la peau et les tissus voisins.
- L'ibuprofène peut diminuer la capacité du sang à coaguler. Votre enfant sera donc surveillé afin de détecter les éventuels signes de saignements prolongés.
- Des saignements peuvent survenir dans les intestins et les reins. Afin de pouvoir détecter la présence éventuelle de sang dans les selles et les urines de votre enfant, celles-ci seront analysées.
- Ibuprofène Gen.Orph peut réduire la quantité des urines de votre enfant. Si votre médecin considère que le volume urinaire devient trop faible, il peut arrêter le traitement jusqu'au retour à la normale.
- Il se peut qu'Ibuprofène Gen.Orph soit moins efficace chez les nouveau-nés très prématurés de moins de 27 semaines d'âge gestationnel.
- Des réactions cutanées graves ont été rapportées en association avec un traitement à base d'Ibuprofène Gen.Orph. Votre médecin doit arrêter immédiatement le traitement par Ibuprofène Gen.Orph en cas d'apparition de l'un des effets indésirables suivants : une éruption cutanée, des lésions des muqueuses, des cloques ou tout autre signe d'allergie, car il peut s'agir des premiers signes d'une réaction cutanée très grave. Voir rubrique 4.
- La réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS) a été identifiée comme un risque potentiel associé à l'ibuprofène. Votre médecin doit arrêter immédiatement le traitement par Ibuprofène Gen.Orph en cas d'apparition de l'un des effets indésirables suivants : une éruption cutanée, de la fièvre, un gonflement des ganglions lymphatiques ou une augmentation du nombre d'éosinophiles (un type de globules blancs).

**Autres médicaments et Ibuprofène Gen.Orph**
Informez votre médecin ou pharmacien si votre enfant prend, s'il a récemment pris ou s'il pourrait prendre tout autre médicament.

Certains médicaments, administrés simultanément à Ibuprofène Gen.Orph, peuvent causer des effets secondaires. Ces médicaments sont détaillés ci-après:
- si votre enfant a des difficultés à uriner, des diurétiques peuvent lui être prescrits. L'ibuprofène peut minimiser l'effet de ces médicaments.
- votre enfant est peut-être sous anticoagulants (médicaments empêchant la coagulation du sang). L'ibuprofène peut augmenter leur effet anti-coagulant.
- votre enfant est peut-être sous oxyde nitrique afin d'améliorer l'oxygénation du sang. L'association avec l'ibuprofène peut augmenter les risques de saignements.
- votre enfant est peut-être sous corticoïdes afin de prévenir une inflammation. L'ibuprofène peut augmenter les risques de saignements au niveau de l'estomac et des intestins.
- votre enfant est peut-être sous d'autres AINS: l'utilisation simultanée de plus d'un AINS doit être évitée en raison du risque accru de réactions indésirables.
- votre enfant est peut-être sous aminosides (une famille d'antibiotiques) afin de traiter une infection. L'ibuprofène peut augmenter leurs concentrations dans le sang et ainsi augmenter leur risque de toxicité au niveau des reins et des oreilles.

**Ibuprofène Gen.Orph contient du sodium**
Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) pour 2 mL, c.-à-d. qu'il est essentiellement «sans sodium».

## 3. Comment prendre Ibuprofène Gen.Orph

Ibuprofène Gen.Orph sera administré à votre enfant en unité de soins intensifs néonatals, sous la responsabilité d'un néonatologiste expérimenté.

Une cure correspond à trois injections d'Ibuprofène Gen.Orph administrées par voie intraveineuse à 24 heures d'intervalle. La dose à administrer sera calculée en fonction du poids de votre enfant. Elle est de 10 mg/kg pour la première administration et 5 mg/kg pour la deuxième et la troisième administration.

La dose ainsi calculée sera administrée par perfusion intraveineuse pendant 15 minutes.
Si, après cette première cure, le canal artériel n'est pas refermé ou s'il s'ouvre de nouveau, une seconde cure pourra être décidée par votre médecin selon les mêmes modalités.

Si le canal artériel n'est pas refermé après la seconde cure, une intervention chirurgicale pourra alors vous être proposée.

**Si votre enfant a reçu plus d'Ibuprofène Gen.Orph qu'il n'aurait dû :**
Si votre enfant a reçu plus d'Ibuprofène Gen.Orph qu'il n'aurait dû, consultez le médecin de votre enfant pour évaluer les risques et déterminer les mesures à prendre. Les symptômes d'un surdosage peuvent inclure : endormissement, perte de conscience, coma, convulsions, problèmes gastro-intestinaux, ralentissement du rythme cardiaque, pression artérielle basse, problèmes respiratoires ou arrêt respiratoire, présence de sang dans les urines, incapacité des reins à fonctionner correctement, excès d'acide dans le sang et faibles taux de potassium dans le sang.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations au médecin de votre enfant ou à votre pharmacien.

## 4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.
Il est toutefois difficile de les distinguer des fréquentes complications qui surviennent chez le prématuré et des complications dues à la maladie.

Les effets indésirables éventuels sont mentionnés ci-dessous.

**Très fréquents (pouvant affecter plus d'une personne sur 10)**
- Diminution du nombre de plaquettes dans le sang (thrombocytopénie),
- Diminution du nombre de globules blancs appelés «neutrophiles» (neutropénie),
- Augmentation du taux de créatinine dans le sang,
- Diminution du taux de sodium dans le sang,
- Troubles respiratoires (dysplasie bronchopulmonaire).

**Fréquents (pouvant affecter jusqu'à une personne sur 10):**
- Saignements dans le crâne (hémorragie intraventriculaire) et lésion cérébrale (leucomalacie périventriculaire),
- Saignements dans les poumons,
- Perforation de l'intestin et lésion du tissu intestinal (entérocolite nécrosante),
- Diminution du volume urinaire, sang dans les urines, rétention hydrique (rétention de liquides).

**Peu fréquents (pouvant affecter jusqu'à une personne sur 100):**
- Insuffisance rénale aiguë,

- Saignements intestinaux,
- Taux d'oxygène inférieur à la normale dans le sang artériel (hypoxémie).

**Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)**
- Perforation de l'estomac,
- Éruption étendue squameuse rouge avec des masses sous la peau et des cloques principalement situées dans les plis cutanés, sur le tronc et sur les extrémités supérieures, accompagnée de fièvre à l'instauration du traitement (pustulose exanthématique aiguë généralisée). Si vous développez ces symptômes, arrêtez d'utiliser Ibuprofène Gen.Orph et consultez immédiatement un médecin. Voir également rubrique 2.
- Réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques : une réaction cutanée grave, connue sous le nom de syndrome DRESS, peut survenir. Les symptômes du syndrome DRESS incluent une éruption cutanée, de la fièvre, un gonflement des ganglions lymphatiques et une augmentation du nombre d'éosinophiles (un type de globules blancs).

**Déclaration des effets indésirables**
Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Cela s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## 5. Comment conserver Ibuprofène Gen.Orph

Tenez ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette après «EXP». La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

Pas de précautions particulières de conservation.

Ibuprofène Gen.Orph doit être administré immédiatement après ouverture.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez des signes visibles de détérioration de la solution.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien comment éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## 6. Contenu de l'emballage et autres informations

**Ce que contient Ibuprofène Gen.Orph**
- La substance active est l'ibuprofène. Chaque mL contient 5 mg d'ibuprofène. Chaque ampoule de 2 mL contient 10 mg d'ibuprofène.
- Les autres composants sont les suivants: trométamol, chlorure de sodium, hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH), acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH) et eau pour préparations injectables. Voir rubrique 2. Ibuprofène Gen.Orph contient du sodium.

**Comment se présente Ibuprofène Gen.Orph et contenu de l'emballage extérieur**
Ibuprofène Gen.Orph 5 mg/mL solution injectable est une solution limpide, incolore à légèrement jaunâtre.
Ibuprofène Gen.Orph 5 mg/mL solution injectable est présenté en boîtes de quatre ampoules de 2 mL.

**Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché**
Gen.Orph

185 Bureaux de la Colline
92213 Saint Cloud Cedex
France

**Fabricant**
Haupt Pharma
1 rue Comte de Sinard
26250 Livron-sur-Drôme
France

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

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

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

**Česká republika**
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
E-mail: contact@gen-orph.com

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

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

**France**

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

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

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

**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**

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
E-mail: contact@gen-orph.com

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

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

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

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

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

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu..

<---------->

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé:

Comme pour tous les produits à usage parentéral, les ampoules d'Ibuprofène Gen.Orph doivent faire l'objet d'un examen visuel avant utilisation, afin de vérifier l'absence de particules et l'intégrité du conditionnement. Les ampoules sont destinées à un usage unique et toute solution non utilisée doit être éliminée.

**Posologie et mode d'administration (voir également rubrique 3)**

Voie intraveineuse uniquement. Le traitement par Ibuprofène Gen.Orph doit impérativement être administré en unité de soins intensifs en néonatologie, sous la responsabilité d'un néonatologiste expérimenté.

Une cure correspond à trois doses d'Ibuprofène Gen.Orph administrées par voie intraveineuse à 24 heures d'intervalle.
La dose d'ibuprofène est adaptée en fonction du poids corporel, de la manière suivante:
- 1re injection: 10 mg/kg,
- 2e et 3e injections: 5 mg/kg.

Si le canal artériel ne s'est pas fermé 48 heures après la dernière injection ou s'il s'ouvre à nouveau, une deuxième cure de 3 doses pourra être administrée, comme indiqué ci-dessus.
Si l'état du nouveau-né reste inchangé après la deuxième série de trois doses, le traitement chirurgical de la persistance du canal artériel peut être envisagé.
En cas d'anurie ou d'oligurie significative après la première ou la deuxième dose, attendre le retour à la normale de la diurèse avant d'administrer la dose suivante.

Mode d'administration:

Ibuprofène Gen.Orph sera administré en perfusion courte de 15 minutes, de préférence non dilué. Pour faciliter l'administration, une pompe à perfusion peut être utilisée.
Le cas échéant, le volume d'injection sera ajusté en utilisant soit un soluté injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) soit un soluté injectable de glucose à 50 mg/mL (5 %) dans une poche sans PVC. Toute partie de la solution inutilisée devra être éliminée.

Le volume total de solution injecté doit tenir compte du volume total de liquide administré par jour. Le premier jour de vie, un volume maximal de 80 mL/kg/jour doit habituellement être respecté; au cours des 1 à 2 semaines suivantes, il pourra progressivement être augmenté (environ 20 mL/kg du poids de naissance/jour) jusqu'à un volume maximal de 180 mL/kg du poids de naissance/jour.

**Incompatibilités**
La chlorhexidine ne doit pas être utilisée pour désinfecter le col de l'ampoule en raison de son incompatibilité avec la solution d'Ibuprofène Gen.Orph. Par conséquent, pour garantir l'asepsie de l'ampoule avant ouverture, il est recommandé d'utiliser de l'éthanol 60 % ou de l'isopropanol 70 %.

Si le col de l'ampoule est désinfecté avec un antiseptique, afin d'éviter toute interaction avec la solution d'Ibuprofène Gen.Orph, l'ampoule doit être complètement sèche avant ouverture.

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments, à l'exception d'un soluté injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) ou d'un soluté de glucose à 50 mg/mL (5 %) dans une poche sans PVC.

Afin d'éviter toute variation importante du pH due à la présence de médicaments acides qui pourraient subsister dans la ligne de perfusion, cette dernière devra être rincée avant et après l'administration d'Ibuprofène Gen.Orph avec 1,5 à 2 mL d'un soluté injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) ou d'un soluté de glucose à 50 mg/mL (5 %) dans une poche sans PVC.