ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ibuprofen Gen.Orph 5 mg/ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml Lösung enthält 5 mg Ibuprofen.

Jede Ampulle mit 2 ml enthält 10 mg Ibuprofen.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

Klare, farblose bis leicht gelbliche Lösung.
Der pH-Wert liegt zwischen 7,5 und 8,5, und die Osmolalität beträgt 280 mOsm/kg bis 320 mOsm/kg.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung eines hämodynamisch wirksamen offenen Ductus arteriosus bei Frühgeborenen vor der 34. Schwangerschaftswoche.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Behandlung mit Ibuprofen Gen.Orph soll nur in einer Neugeborenenintensivstation unter Aufsicht eines erfahrenen Neonatologen durchgeführt werden.

<u>Dosierung</u>

Ein Behandlungszyklus ist definiert als drei intravenöse Injektionen mit Ibuprofen Gen.Orph, jeweils im Abstand von 24 Stunden. Die erste Injektion sollte nach den ersten 6 Stunden des Lebens verabreicht werden.
Die Ibuprofen-Dosis wird wie folgt auf das Körpergewicht eingestellt:

- 1. Injektion: 10 mg/kg
- 2. und 3. Injektion: 5 mg/kg

Sollte sich nach Gabe der ersten oder zweiten Dosis eine Anurie oder manifeste Oligurie einstellen, ist die nächste Dosis erst nach Normalisierung der Urinausscheidung zu geben.

Wenn sich der *Ductus arteriosus* 48 Stunden nach der letzten Injektion nicht schließt oder sich erneut öffnet, kann ein zweiter Behandlungszyklus mit 3 Dosen, wie oben beschrieben, gegeben werden.

Sollte der Zustand auch nach dem zweiten Behandlungszyklus unverändert sein, ist unter Umständen ein chirurgischer Eingriff zum Verschluss des *Ductus arteriosus* erforderlich.

<u>Art der Anwendung:</u>

Nur zur intravenösen Anwendung.

Ibuprofen Gen.Orph soll als Kurzinfusion über 15 Minuten, am besten unverdünnt, gegeben werden.

Bei dem gegebenen Gesamtlösungsvolumen ist die tägliche Gesamtflüssigkeitsaufnahme zu beachten. Hinweise zur Handhabung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Lebensbedrohliche Infektionen;
- Aktive Blutungen, insbesondere intrakraniale oder gastrointestinale Blutungen;
- Thrombozytopenie oder Koagulationsstörungen;
- Signifikante Nierenfunktionsstörungen;
- Angeborene Herzerkrankungen, bei denen ein offener Ductus arteriosus für eine ausreichende Lungen- oder Körperdurchblutung erforderlich ist (z.B. Pulmonalatresie, schwere Fallot-Tetralogie, schwere Aortenisthmusstenose);
- Bekannte nekrotisierende Enterokolitis oder ein entsprechender Verdacht;

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vor der Gabe von Ibuprofen Gen.Orph ist eine angemessene echokardiographische Untersuchung erforderlich, um das Vorliegen eines hämodynamisch wirksamen offenen *Ductus arteriosus* festzustellen und pulmonale Hypertonie sowie eine Ductus-abhängige angeborene Herzkrankheit auszuschließen.

Da die prophylaktische Anwendung in den ersten 3 Lebenstagen des Säuglings (mit Behandlungsbeginn innerhalb von 6 Stunden nach der Geburt) bei Frühgeborenen vor der 28. Schwangerschaftswoche mit einer Zunahme der pulmonalen und renalen Nebenwirkungen verbunden war, darf Ibuprofen Gen.Orph, unabhängig vom Gestationsalter, nicht prophylaktisch angewendet werden (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1). Bei 3 Säuglingen wurde innerhalb von einer Stunde nach der ersten Infusion eine schwere Hypoxämie mit pulmonaler Hypertension festgestellt, die sich jedoch innerhalb von 30 Minuten nach inhalativer Gabe von Stickoxid besserte.
Falls es während oder nach der Infusion mit Ibuprofen Gen.Orph zu Hypoxämie kommt, sollte der Lungendruck engmaschig kontrolliert werden.

In-vitro-Untersuchungen zeigten, dass Ibuprofen Bilirubin von seiner Albumin-Bindungsstelle verdrängt, so dass das Risiko für eine Bilirubin-Enzephalopathie bei Frühgeborenen erhöht sein kann (siehe Abschnitt 5.2). Bei Säuglingen mit deutlicher Erhöhung der Bilirubinkonzentration im Blut ist daher von einer Ibuprofen-Anwendung abzusehen.

Als nicht-steroidales Antirheumatikum (NSAR) kann Ibuprofen die üblichen Anzeichen und Symptome einer Infektion maskieren. Bei Vorliegen einer Infektion ist Ibuprofen Gen.Orph deshalb mit Vorsicht einzusetzen (siehe auch Abschnitt 4.3).

Zur Vermeidung von Extravasationen und daraus resultierenden möglichen Gewebereizungen sollte Ibuprofen Gen.Orph mit Vorsicht angewendet werden.

Da Ibuprofen die Thrombozytenaggregation hemmen kann, sollten Frühgeborene auf Anzeichen für Blutungen überwacht werden.

Da Ibuprofen möglicherweise die Clearance von Aminoglykosiden verringert, wird eine strikte Überwachung der Serum-Spiegel bei gleichzeitiger Gabe von Ibuprofen empfohlen.

Eine sorgfältige Überwachung der Nieren- und Magen-Darm-Funktion wird empfohlen.

<u>Schwerwiegende Hautreaktionen</u>

Schwerwiegende Hautreaktionen, einige davon tödlich, einschließlich exfoliativer Dermatitis, Stevenson-Johnson-Syndrom und toxischer epidermaler Nekrolyse wurden in Zusammenhang mit der Anwendung steroidfreier entzündungshemmender Arzneimittel (siehe Abschnitt 4.8) in seltenen Fällen berichtet. Patienten scheinen das höchste Risiko für diese Reaktionen schon früh im Verlauf der Therapie zu haben, wobei der Beginn der Reaktion in den meisten Fällen innerhalb des ersten Monats der Behandlung auftritt. Im Zusammenhang mit Ibuprofen enthaltenden Produkten wurde die akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP) berichtet. Ibuprofen sollte beim ersten Auftreten von Anzeichen und Symptomen schwerwiegender Hautreaktionen wie Hautausschlag, Schleimhautläsionen oder sonstigen Anzeichen einer Hypersensibilität abgesetzt werden.

Bei Frühgeborenen vor der 27. Schwangerschaftswoche wurde mit dem empfohlenen Dosierungsschema eine niedrige Verschlussrate des *Ductus arteriosus* (33 bis 50 %) festgestellt (siehe Abschnitt 5.1).

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von Ibuprofen Gen.Orph mit folgenden Arzneimitteln wird nicht empfohlen:
- Diuretika: Ibuprofen kann die Wirkung von Diuretika herabsetzen; Diuretika können das Nephrotoxizitätsrisiko von NSAR bei dehydrierten Patienten erhöhen.
- Antikoagulanzien: Ibuprofen kann die Wirkung von Antikoagulanzien verstärken und das Blutungsrisiko erhöhen.
- Corticosteroide: Ibuprofen kann das Risiko für Magen-Darm-Blutungen erhöhen.
- Stickoxid: Da beide Arzneimittel die Thrombozytenfunktion hemmen, kann ihre gemeinsame Anwendung theoretisch das Blutungsrisiko erhöhen.
- Andere NSAR: die gleichzeitige Anwendung von mehr als einem NSAR sollte wegen des erhöhten Nebenwirkungsrisikos vermieden werden.
- Aminoglykoside: Da Ibuprofen die Clearance von Aminoglykosiden vermindern kann, kann ihre gleichzeitige Verabreichung das Risiko einer Nephrotoxizität und Ototoxizität erhöhen (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Nicht von Bedeutung.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nicht von Bedeutung.

4.8 Nebenwirkungen

Aus der Fachliteratur und klinischen Studien liegen derzeit Daten zur Anwendung von Ibuprofen bei etwa 1 000 Frühgeborenen vor. Die Ursache der bei den Frühgeborenen festgestellten unerwünschten Ereignissen ist schwer zu beurteilen, weil diese möglicherweise nicht nur auf die direkten Wirkungen von Ibuprofen, sondern auch auf die hämodynamischen Auswirkungen des offenen *Ductus arteriosus* zurückzuführen sind.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

- Die gemeldeten Nebenwirkungen sind in der nachstehenden Tabelle nach MedDRA-Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr

häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100), selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000), sehr selten (< 1/10 000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 1. Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Systemorganklasse (SOC)	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig:	Thrombozytopenie Neutropenie
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig:	Intraventrikuläre Blutungen, periventrikuläre Leukomalazie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Sehr häufig:	Bronchopulmonale Dysplasie*
	Häufig:	Pulmonale Blutungen
	Gelegentlich:	Hypoxämie*
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig:	Nekrotisierende Enterokolitis Darmperforation
	Gelegentlich:	Magen-Darm-Blutungen
	Nicht bekannt	Magenperforation
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Nicht bekannt	Akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Häufig:	Oligurie Flüssigkeitsretention Hämaturie
	Gelegentlich:	Akutes Nierenversagen
Untersuchungen	Sehr häufig:	Kreatinin im Blut erhöht Natrium im Blut erniedrigt
** siehe unten*		

In einer kurativen klinischen Studie an mehr als 175 Frühgeborenen, die vor der 35. Schwangerschaftswoche zur Welt kamen, lag die Inzidenz von bronchopulmonalen Dysplasien 36 Wochen nach der Empfängnis bei 13/81 (16 %) für Indomethacin im Vergleich zu 23/94 (24 %) für Ibuprofen.

In einer klinischen Prüfung, in der Ibuprofen in den ersten 6 Stunden des Lebens prophylaktisch gegeben wurde, trat bei 3 Neugeborenen, die vor der 28. Schwangerschaftswoche geboren wurden, eine schwere Hypoxämie mit pulmonaler Hypertonie auf. Dieser Zustand trat innerhalb von einer Stunde nach der ersten Infusion auf, konnte aber durch inhalativ gegebenes Stickoxid innerhalb von 30 Minuten gebessert werden. Nach dem Inverkehrbringen liegen auch Berichte über pulmonale Hypertonie in Fällen vor, in denen Ibuprofen Frühgeborenen unter therapeutischen Bedingungen verabreicht wurde.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen

4.9 Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung mit intravenös gegebenem Ibuprofen bei Frühgeborenen berichtet.

Allerdings wurden Fälle von Überdosierung mit oralem Ibuprofen bei Säuglingen und Kindern beschrieben: Beobachtet wurden Symptome wie Dämpfung des ZNS, Krampfanfälle, Magen-Darm-Störungen, Bradykardie, Hypotonie, Atemstillstand, Nierenfunktionsstörungen und Hämaturie.
Bei starker Überdosierung (bis zu mehr als 1 000 mg/kg) wurden Koma, metabolische Azidose und vorübergehende Niereninsuffizienz berichtet. Diese Symptome verschwanden vollständig bei allen betroffenen Patienten unter konventioneller Therapie. Der einzige Todesfall, der dokumentiert wurde, trat nach einer Überdosis von 469 mg/kg bei einem 16 Monate alten Kind auf. Vorausgegangen war ein Atemstillstand mit Krampfanfällen, der in eine tödlich verlaufende Aspirationspneumonie mündete.

Bei Ibuprofen-Überdosierung wird in erster Linie unterstützend behandelt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: andere Kardiaka, ATC-Code: C01 EB16

Ibuprofen ist ein NSAR mit entzündungshemmender, analgetischer und antipyretischer Wirkung. Ibuprofen ist eine racemische Mischung eines S(+)- und R(-)-Enantiomers. *In-vivo*- und *in-vitro*-Studien haben gezeigt, dass das S(+)-Isomer für die klinische Wirkung verantwortlich ist. Ibuprofen ist ein nicht selektiver Cyclooxygenasehemmer, der die Prostaglandinsynthese herabsetzt.
Da Prostaglandine am Persistieren des *Ductus arteriosus* nach der Geburt beteiligt sind, wird dieser Effekt als der Hauptwirkungsmechanismus von Ibuprofen für dieses Anwendungsgebiet betrachtet.

In einer Dosis-Wirkungsstudie mit Ibuprofen an 40 Frühgeborenen betrug die Verschlussrate des *Ductus arteriosus* nach einem Behandlungsregime mit Dosen von 10-5-5 mg/kg bei Neugeborenen, die in der 27.–29. Schwangerschaftswoche geboren wurden, 75 % (6/8) und bei Neugeborenen, die in der 24.–26. Schwangerschaftswoche geboren wurden 33 % (2/6).

Die prophylaktische Anwendung von Ibuprofen in den ersten 3 Lebenstagen (beginnend innerhalb von 6 Stunden nach der Geburt) bei Frühgeborenen unter 28 Wochen Gestationsalter war im Vergleich zur kurativen Anwendung mit einer erhöhten Inzidenz von Nierenversagen und pulmonalen unerwünschten Ereignissen, einschließlich Hypoxie, pulmonaler Hypertonie, pulmonaler Hämorrhagie, verbunden. Umgekehrt wurde eine geringere Inzidenz neonataler intraventrikulärer Blutungen des Grades III-IV und der chirurgischen Ligatur mit der prophylaktischen Verwendung von Ibuprofen in Verbindung gebracht.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

<u>Verteilung</u>

Obgleich bei der Frühgeborenenpopulation eine große Variabilität zu beobachten ist, werden unabhängig von der Schwangerschaftsdauer oder vom Alter nach der Geburt nach der ersten Aufsättigungsdosis von 10 mg/kg sowie nach der letzten Erhaltungsdosis Plasmaspitzenkonzentrationen von etwa 35–40 mg/l gemessen. 24 Stunden nach Gabe der letzten Dosis von 5 mg/kg liegen die Restkonzentrationen bei etwa 10-15 mg/kg.
Die Plasmakonzentrationen des S-Enantiomers sind wesentlich höher als die des R-Enantiomers, was auf eine rasche chirale Inversion der R- zur S-Form in einem ähnlichen Verhältnis wie bei Erwachsenen (etwa 60 %) hindeutet.

Das offensichtliche Distributionsvolumen beträgt im Durchschnitt 200 ml/kg (62-350 laut verschiedener Studien). Das zentrale Distributionsvolumen ist möglicherweise vom Status des Ductus abhängig und kann bei Verschluss des Ductus abnehmen.

In-vitro-Studien deuten darauf hin, dass sich Ibuprofen ähnlich wie andere NSAR stark an Plasmaalbumin bindet, obwohl die Plasmabindung signifikant niedriger zu sein scheint (95 %) als im Plasma von Erwachsenen (99 %). Ibuprofen konkurriert mit Bilirubin um die Albuminbindungsstellen im Serum von Neugeborenen und demzufolge kann die freie Bilirubinfraktion bei hohen Ibuprofenkonzentrationen erhöht sein.

Elimination

Die Eliminationsgeschwindigkeit ist deutlich niedriger als bei älteren Kindern und Erwachsenen. Die Eliminations-Halbwertszeit wird auf ungefähr 30 Stunden (16–43) geschätzt. Die Clearance beider Enantiomere steigt mit dem Schwangerschaftsalter, zumindest im Bereich von 24 bis 28 Wochen.

Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

Bei Neugeborenen senkte Ibuprofen signifikant die Plasmakonzentrationen von Prostaglandinen und deren Metaboliten, insbesondere für PGE2 und 6-Keto-PGF-1-Alpha. Niedrige Spiegel blieben bei Neugeborenen nach 3 Dosen Ibuprofen für bis zu 72 Stunden erhalten, während nach 72 Stunden Wiederanstiege nach nur einer Dosis Ibuprofen beobachtet wurden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Außer den in anderen Abschnitten dieser Zusammenfassung der Merkmale (Fachinformation) enthaltenen Daten liegen keine weiteren präklinischen Daten vor, die für die klinische Sicherheit als relevant angesehen werden. Abgesehen von einer Studie zur akuten Toxizität wurden keine weiteren Studien mit Ibuprofen an Jungtieren durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Trometamol
Natriumchlorid
Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Wertes),
Salzsäure (zur Einstellung des pH-Wertes)
Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden. Chlorhexidin sollte nicht zur Desinfektion des Ampullenhalses verwendet werden, da es mit der Ibuprofen-Gen.Orph-Lösung nicht kompatibel ist.

Ibuprofen-Gen.Orph-Lösung darf nicht in Kontakt mit sauren Lösungen, wie z.B. bestimmten Antibiotika oder Diuretika, kommen. Zwischen jeder Verabreichung des Arzneimittels muss eine Spülung der Infusionsleitung durchgeführt werden (siehe Abschnitt 6.6).

6.3 Haltbarkeitsdauer

3 Jahre.
Zur Vermeidung der Möglichkeit einer mikrobiellen Kontamination sollte das Produkt sofort nach dem ersten Öffnen verbraucht werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Aufbewahrungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

2 ml Lösung in einer farblosen Glasampulle Typ 1.

Ibuprofen Gen.Orph ist in Packungen zu 4 x 2 ml Ampullen erhältlich.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Wie bei allen parenteralen Arzneimitteln müssen Ibuprofen-Gen.Orph-Ampullen vor der Anwendung einer Sichtprüfung auf Schwebeteilchen unterzogen und das Behältnis auf Unversehrtheit überprüft werden. Die Ampullen sind nur zur einmaligen Anwendung bestimmt. Unverbrauchte Lösungsreste müssen verworfen werden.

Zum Desinfizieren der Ampullen vor Gebrauch wird 60 %iges Ethanol oder 70 %iger Isopropylalkohol empfohlen.
Um Interaktionen mit der Ibuprofen-Gen.Orph-Lösung zu vermeiden, sollte nach der Desinfektion des Ampullenhalses die Ampulle vor dem Öffnen komplett trocken sein.

Das Volumen, das dem Säugling gegeben werden soll, wird nach dem Körpergewicht ermittelt und als Kurzinfusion über 15 Minuten am besten unverdünnt intravenös gegeben.

Zur Anpassung des Injektionsvolumens darf nur Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) oder Glukose-Injektionslösung 50 mg/ml (5 %) in einem PVC-freien Beutel verwendet werden.
Bei dem Gesamtlösungsvolumen, das Frühgeborenen infundiert wird, ist die gegebene tägliche Gesamtflüssigkeitsmenge zu berücksichtigen. In der Regel gilt für den ersten Tag des Lebens ein Volumen von maximal 80 ml/kg//Tag, das dann in den darauf folgenden 1-2 Wochen allmählich (um etwa 20 ml/kg Geburtsgewicht/Tag) auf ein Volumen von maximal 180 ml/kg Geburtsgewicht/Tag gesteigert werden kann.

Um einen Kontakt mit einer sauren Lösung zu vermeiden, muss die Infusionsleitung vor und nach der Gabe von Ibuprofen Gen.Orph 15 Minuten lang mit 1,5 bis 2 ml Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) oder Glukose-Injektionslösung 50 mg/ml (5 %) in einem PVC-freien Beutel gespült werden.

Nach dem Öffnen der Ampulle müssen unverbrauchte Lösungsreste verworfen werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/23/1791/001

9. DATUM DER ERSTZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erstzulassung: 16. Februar 2024

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu verfügbar.

ANHANG II

A. HERSTELLER; DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN FÜR DIE GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

A. HERSTELLER; DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN FÜR DIE GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagementplan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;

jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III

ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ibuprofen Gen.Orph 5 mg/ml Injektionslösung
Ibuprofen

2. ARZNEILICH WIRKSAME(R) BESTANDTEIL(E)

Jeder ml Injektionslösung enthält 5 mg Ibuprofen.
Jede Ampulle mit 2 ml enthält 10 mg Ibuprofen.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Trometamol, Natriumchlorid, Natriumhydroxid, Salzsäure, Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung
4 x 2 ml Ampullen

5. ART(EN) DER ANWENDUNG

Intravenöse Anwendung als Kurzinfusion
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLSDATUM

Verwendbar bis:
Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden.

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES ZULASSUNGSINHABERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/23/1791/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERSCHREIBUNGSSTATUS

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT DER GLASAMPULLE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Ibuprofen Gen.Orph 5 mg/ml Injektionslösung
Ibuprofen
Intravenöse Anwendung

2. ART DER VERABREICHUNG

Siehe Packungsbeilage

3. VERFALLSDATUM

Verwendbar bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

10 mg / 2 ml

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Ibuprofen Gen.Orph 5 mg/ml Injektionslösung
Ibuprofen

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.
- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Ibuprofen Gen.Orph und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Ibuprofen Gen.Orph beachten?
3. Wie ist Ibuprofen Gen.Orph einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Ibuprofen Gen.Orph aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Ibuprofen Gen.Orph und wofür wird es angewendet?

Während sich das Baby im Mutterleib befindet, sind seine Lungen noch nicht funktionsfähig. Das ungeborene Baby besitzt in der Nähe des Herzens ein Blutgefäß, den sogenannten *Ductus arteriosus*, durch welchen das Blut in alle Körperteile des Babys gelangen kann, ohne die Lungen passieren zu müssen.
Wenn das Baby nach der Geburt seine Lungen für die Atmung braucht, schließt sich der *Ductus arteriosus* normalerweise von selbst. Doch es gibt Ausnahmefälle, in denen das nicht geschieht. Die medizinische Bezeichnung für diesen Zustand lautet: 'persistierender *Ductus arteriosus*', d.h. offener *Ductus arteriosus*. Ihr Baby kann dadurch Herzprobleme bekommen. Dieser Zustand tritt bei Frühgeborenen sehr viel häufiger auf als bei Babys, die nach einer normalen Schwangerschaftsdauer zur Welt kommen.
Wird ihr Baby mit Ibuprofen Gen.Orph behandelt, kann dies den Verschluss des *Ductus arteriosus* unterstützen.

Der Wirkstoff in Ibuprofen Gen.Orph ist Ibuprofen. Ibuprofen Gen.Orph hemmt die Bildung von Prostaglandin und sorgt dadurch für den Verschluss des *Ductus arteriosus*. Prostaglandin ist eine natürlich im Körper vorkommende chemische Verbindung, die den *Ductus arteriosus* offen hält.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Ibuprofen Gen.Orph beachten?

Die Behandlung mit Ibuprofen Gen.Orph wird nur in einer Neugeborenenintensivstation von qualifiziertem medizinischem Fachpersonal durchgeführt.

Ibuprofen Gen.Orph darf nicht angewendet werden,
- wenn Ihr Baby überempfindlich (allergisch) auf Ibuprofen oder einen der sonstigen Bestandteile von Ibuprofen Gen.Orph ist;
- wenn Ihr Baby eine lebensbedrohliche Infektion hat, die nicht behandelt wird;
- wenn Ihr Baby Blutungen hat, insbesondere innerhalb des Schädels oder im Darm;
- wenn Ihr Baby eine zu geringe Menge an den als Blutplättchen bezeichneten Blutzellen (Thrombozytopenie) hat oder andere Blutgerinnungsstörungen bestehen;

- wenn Ihr Baby Nierenprobleme hat;
- wenn Ihr Baby andere Probleme mit seinem Herzen hat, die es erfordern, dass der *Ductus arteriosus* offen bleibt, damit eine ausreichende Blutzirkulation aufrecht erhalten werden kann;
- wenn Ihr Baby bestimmte Darmprobleme hat (eine Erkrankung, die als nekrotisierende Enterocolitis bezeichnet wird) oder ein entsprechender Verdacht vorliegt.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen
- Bevor Ihr Baby mit Ibuprofen Gen.Orph behandelt wird, muss das Herz des Babys untersucht werden, um zu bestätigen, dass ein offener *Ductus arteriosus* vorliegt.
- Ibuprofen Gen.Orph darf nicht in den ersten 6 Stunden des Lebens angewendet werden.
- wenn bei Ihrem Baby der Verdacht auf eine Lebererkrankung besteht. Anzeichen und Symptome für eine solche Erkrankung können eine Gelbfärbung der Augen und Haut sein.
- wenn Ihr Baby eine Infektion hat, die bereits behandelt wird, wird der Arzt die Behandlung mit Ibuprofen Gen.Orph nur nach einer sehr sorgfältigen Abwägung des Zustandes Ihres Babys durchführen.
- Der Arzt muss Ihrem Baby Ibuprofen Gen.Orph sehr vorsichtig geben, um Verletzungen der Haut und der umgebenden Gewebe zu vermeiden.
- Ibuprofen kann die Blutgerinnung bei Ihrem Baby herabsetzen. Ihr Baby muss deshalb auf Anzeichen für länger andauernde Blutungen beobachtet werden.
- Bei Ihrem Baby kann es zu Blutungen im Darm und im Bereich der Nieren kommen. Um dies feststellen zu können, müssen der Stuhl und der Urin Ihres Baby auf Blut untersucht werden.
- Ibuprofen Gen.Orph kann die Urinmenge, die Ihr Baby ausscheidet, herabsetzen. Kommt es dabei zu einer deutlichen Abnahme der Urinmenge, ist es möglich, dass die Behandlung Ihres Babys unterbrochen wird, bis sich das Urinvolumen wieder normalisiert hat.
- Ibuprofen Gen.Orph kann bei sehr verfrüht geborenen Säuglingen, die vor der 27. Schwangerschaftswoche zur Welt kommen, weniger wirksam sein.
- Im Zusammenhang mit der Behandlung mit Ibuprofen Gen.Orph wurden schwerwiegende Hautreaktionen berichtet. Bei Auftreten von Hautausschlag, Läsionen der Schleimhäute, Blasen oder sonstigen Anzeichen einer Allergie sollten Sie die Behandlung mit Ibuprofen Gen.Orph einstellen und sich unverzüglich in medizinische Behandlung begeben, da dies die ersten Anzeichen einer sehr schwerwiegenden Hautreaktion sein können. Siehe Abschnitt 4.

Andere Arzneimittel und Ibuprofen Gen.Orph
Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Ihr Kind andere Arzneimittel einnimmt, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen hat oder beabsichtigt ist, dass es andere Arzneimittel einnimmt.

Bestimmte Arzneimittel können Nebenwirkungen haben, wenn sie zusammen mit Ibuprofen Gen.Orph gegeben werden. Diese Arzneimittel sind nachfolgend beschrieben:
- Ihr Baby kann möglicherweise Schwierigkeiten mit der Urinausscheidung haben und es können deshalb Diuretika (harntreibende Mittel) verordnet worden sein. Ibuprofen kann die Wirkung dieser Arzneimittel herabsetzen.
- Ihr Baby muss unter Umständen mit Antikoagulantien (Arzneimittel zur Verhinderung der Blutgerinnung) behandelt werden. Ibuprofen kann die blutgerinnungshemmende Wirkung dieser Arzneimittel verstärken.
- Ihr Baby erhält möglicherweise Stickoxid zur Verbesserung der Sauerstoffanreicherung des Blutes. Ibuprofen kann das Blutungsrisiko erhöhen.
- Ihr Baby erhält unter Umständen Kortikosteroide zur Vorbeugung vor Entzündungen. Ibuprofen kann das Risiko für Blutungen im Magen und Darm erhöhen.
- Ihr Baby erhält möglicherweise weitere NSAR: Die gleichzeitige Anwendung von mehr als einem NSAR sollte wegen des erhöhten Nebenwirkungsrisikos vermieden werden.
- Ihrem Baby können Aminoglykoside (eine Gruppe von Antibiotika) verabreicht werden, um eine Infektion zu behandeln. Ibuprofen erhöht möglicherweise deren Konzentration im Blut und damit das Risiko einer toxischen Wirkung auf Nieren und Ohren.

Ibuprofen Gen.Orph enthält Natrium
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 2 ml, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Ibuprofen Gen.Orph einzunehmen?

Ihr Baby wird nur in einer speziellen Neugeborenenintensivstation mit Ibuprofen Gen.Orph behandelt. Die Behandlung wird von einem qualifizierten Arzt oder Ärztin durchgeführt.

Ein Behandlungszyklus besteht aus drei intravenös gegebenen Injektionen mit Ibuprofen Gen.Orph, jeweils im Abstand von 24 Stunden. Die anzuwendende Dosis wird auf der Grundlage des Körpergewichts Ihres Säuglings berechnet. Sie beträgt 10 mg/kg bei der ersten Verabreichung und 5 mg/kg bei der zweiten und dritten Verabreichung.

Die berechnete Menge wird über einen Zeitraum von 15 Minuten als Infusion in eine Vene gegeben. Hat sich der *Ductus arteriosus* nach dem ersten Behandlungszyklus noch nicht geschlossen oder wieder geöffnet, kann der Arzt, der Ihr Baby behandelt, beschließen, einen zweiten Behandlungszyklus durchzuführen.

Hat sich der *Ductus arteriosus* nach dem zweiten Behandlungszyklus immer noch nicht geschlossen, kann ein chirurgischer Eingriff vorschlagen werden.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.
Es ist jedoch schwierig, sie von den häufigen Komplikationen, die bei Frühgeborenen auftreten, und von Komplikationen durch Erkrankungen zu unterscheiden.

Die möglichen Nebenwirkungen sind nachstehend aufgeführt.

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)
- Abnahme der Anzahl von Blutplättchen (Thrombozytopenie)
- Abnahme der weißen Blutkörperchen, die als Neutrophile bezeichnet wird (Neutropenie)
- Anstieg des Kreatininspiegels im Blut
- Abnahme des Natriumspiegels im Blut
- Atembeschwerden (bronchopulmonale Dysplasie)

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)
- Blutungen innerhalb des Schädels (intraventrikulöre Blutung) und Verletzung des Gehirns (periventrikuläre Leukomalazie)
- Lungenblutungen
- Perforation des Darms und Verletzung des Darmgewebes (nekrotisierende Enterocolitis)
- Verringerte Harnausscheidung, Blut im Urin, Flüssigkeitsretention

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)
- Akutes Nierenversagen
- Darmblutungen,
- Zu geringer Sauerstoffgehalt im arteriellen Blut (Hypoxämie)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
- Magendurchbruch.
- Bei Behandlungsbeginn ein roter, schuppiger, weit verbreiteter Hautausschlag mit Unebenheiten unter der Haut und von Fieber begleiteten Blasen, die sich in erster Linie auf den Hautfalten, dem

Rumpf und den oberen Extremitäten befinden (akutes generalisiertes pustulöses Exanthem). Beenden Sie die Anwendung von Ibuprofen Gen.Orph, wenn Sie diese Symptome entwickeln, und begeben Sie sich unverzüglich in medizinische Behandlung. Siehe auch Abschnitt 2.

Meldung von Nebenwirkungen
Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Ibuprofen Gen.Orph aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Etikett nach „verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Aufbewahrungsbedingungen erforderlich.

Nach dem Öffnen sollte Ibuprofen Gen.Orph sofort verabreicht werden.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie sichtbare Anzeichen von Nichtverwendbarkeit der Lösung bemerken.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder im Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Ibuprofen Gen.Orph enthält
- Der Wirkstoff ist Ibuprofen. Jede ml enthält 5 mg Ibuprofen. Jede Ampulle mit 2 ml enthält 10 mg Ibuprofen
- Die sonstigen Bestandteile sind Trometamol, Natriumchlorid, Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung), Salzsäure (zur pH-Wert-Einstellung) und Wasser für Injektionszwecke. Siehe Abschnitt 2. Ibuprofen Gen.Orph enthält Natrium.

Wie Ibuprofen Gen.Orph aussieht und Inhalt der Packung
Ibuprofen Gen.Orph 5 mg/ml Injektionslösung ist eine klare, farblose bis gelbliche Lösung.
Ibuprofen Gen.Orph 5 mg/ml Injektionslösung wird in Schachteln zu vier 2-ml-Ampullen angeboten.

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

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

Wenn Sie weitere Informationen über dieses Arzneimittel benötigen, wenden Sie sich bitte an den örtlichen Vertreter des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen.

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

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

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

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
Tel.: +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.: +351 212 697 910
E-Mail: farmacovigilancia@phagecon.pt

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

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

Ísland
Gen.Orph
Tel.: +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

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
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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu**.** verfügbar.

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

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Wie bei allen parenteralen Arzneimitteln müssen Ibuprofen-Gen.Orph-Ampullen vor der Anwendung einer Sichtprüfung auf Schwebeteilchen unterzogen und das Behältnis auf Unversehrtheit überprüft werden. Die Ampullen sind nur zur einmaligen Anwendung bestimmt. Unverbrauchte Lösungsreste müssen verworfen werden.

Dosierung, Art und Dauer der Anwendung (siehe auch Abschnitt 3)

Nur zur intravenösen Anwendung. Die Behandlung mit Ibuprofen Gen.Orph kann nur in der Neugeborenenintensivstation unter Aufsicht eines erfahrenen Neonatologen durchgeführt werden.

Ein Behandlungszyklus ist definiert als drei intravenöse Dosen Ibuprofen Gen.Orph, jeweils im Abstand von 24 Stunden.
Die Ibuprofen-Dosis wird wie folgt auf das Körpergewicht eingestellt:
-1. Injektion: 10 mg/kg
-2. und 3. Injektion: 5 mg/kg

Wenn sich der *Ductus arteriosus* 48 Stunden nach der letzten Injektion nicht schließt oder sich erneut öffnet, kann ein zweiter Behandlungszyklus mit 3 Dosen, wie oben beschrieben, gegeben werden. Sollte der Zustand auch nach dem zweiten Behandlungszyklus unverändert sein, ist unter Umständen ein chirurgischer Eingriff zum Verschluss des Ductus arteriosus erforderlich.
Sollte sich nach Gabe der ersten oder zweiten Dosis eine Anurie oder manifeste Oligurie einstellen, ist die nächste Dosis erst nach Normalisierung der Urinausscheidung zu geben.

Art der Anwendung:

Ibuprofen Gen.Orph soll als Kurzinfusion über 15 Minuten, am besten unverdünnt, gegeben werden. Um die Anwendung zu erleichtern, kann eine Infusionspumpe genutzt werden.
Bei Bedarf kann das Injektionsvolumen entweder mit Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) oder Glukose-Injektionslösung 50 mg/ml (5 %) in PVC-freien Beuteln eingestellt werden. Unverbrauchte Lösungsreste müssen verworfen werden.

Bei dem Gesamtlösungsvolumen, das Frühgeborenen infundiert wird, ist die gegebene tägliche Gesamtflüssigkeitsmenge zu berücksichtigen. In der Regel gilt für den ersten Tag des Lebens ein Volumen von maximal 80 ml/kg/Tag, das dann in den darauf folgenden 1-2 Wochen allmählich (um etwa 20 ml/kg Geburtsgewicht/Tag) auf ein Volumen von maximal 180 ml/kg Geburtsgewicht/Tag gesteigert werden kann.

Inkompatibilitäten
Chlorhexidin sollte nicht zur Desinfektion des Ampullenhalses verwendet werden, da es mit der Ibuprofen-Gen.Orph-Lösung nicht kompatibel ist. Deshalb wird zum Desinfizieren der Ampullen vor Gebrauch 60 %iges Ethanol oder 70 %iger Isopropylalkohol empfohlen.

Um Interaktionen mit der Ibuprofen-Gen.Orph-Lösung zu vermeiden, sollte nach der Desinfektion des Ampullenhalses die Ampulle vor dem Öffnen komplett trocken sein.

Dieses Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln, ausgenommen Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) oder Glukose-Injektionslösung 50 mg/ml (5 %) in einem PVC-freien Beutel, gemischt werden.

Zur Vermeidung großer Schwankungen des pH-Wertes durch Rückstände saurer Arzneimittel, die in der Infusionsleitung zurückgeblieben sein könnten, muss die Infusionsleitung vor und nach der Verabreichung von Ibuprofen Gen.Orph mit 1,5 bis 2 ml Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) oder Glukose-Injektionslösung 50 mg/ml (5%) in einem PVC-freien Beutel gespült werden.