

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Pedea 5 mg/ml oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml van de oplossing bevat 5 mg ibuprofen.

Elke ampul van 2 ml bevat 10 mg ibuprofen.

Hulpstoffen: elke ml bevat 7,5 mg natrium per ml.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

Transparante, kleurloze tot iets gele oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van een hemodynamisch significante patente *ductus arteriosus* in preterme pasgeboren baby's van minder dan 34 weken gestatieleeftijd.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling met Pedea dient alleen uitgevoerd te worden in een neonatale intensive care unit onder supervisie van een ervaren neonatoloog.

Dosering:

Een behandelingskuur wordt gedefinieerd als drie intraveneuze injecties met Pedea toegediend met tussenpozen van 24 uur. De eerste injectie dient na de eerste 6 levensuren te worden gegeven.

De ibuprofen-dosis wordt als volgt aangepast aan het lichaamsgewicht:

- 1^e injectie: 10 mg/kg,

- 2^e en 3^e injectie: 5 mg/kg,

Wanneer anurie of manifeste oligurie na de eerste of tweede dosis optreedt, dient de volgende dosis pas gegeven te worden nadat de urineproductie is teruggekeerd tot normale waarden.

Wanneer de *ductus arteriosus* niet 48 uur na de laatste injectie sluit of wanneer hij opnieuw open gaat, kan een tweede kuur met 3 doses, op de hierboven beschreven manier, worden gegeven. Wanneer de conditie na de tweede behandelingskuur onveranderd is, kan een chirurgische ingreep in de patente *ductus arteriosus* noodzakelijk zijn.

Toedieningswijze:

Uitsluitend voor intraveneus gebruik.

Pedea dient toegediend te worden als een korte 15 minuten durende infusie, bij voorkeur onverdund.

Indien nodig kan het injectievolume worden aangepast met natriumchloride-oplossing van 9 mg/ml (0,9%) voor injectie of glucose-oplossing van 50 mg/ml (5%) voor injectie. Elk ongebruikt deel van de oplossing dient weggegooid te worden.

Bij de totale hoeveelheid geïnjecteerde oplossing dient rekening gehouden te worden met de totale dagelijkse hoeveelheid toegevoerde vloeistof.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen;
- Levensbedreigende infectie;
- Actieve bloeding, met name intracraniale of gastro-intestinale hemorragie;
- Trombocytopenie of coagulatie-defecten;
- Significante insufficiënte van de nierfunctie;
- Congenitale hartziekte waarbij het patent zijn van de *ductus arteriosus* noodzakelijk is voor een bevredigende long- of systemische bloedstroming (bijv. longatresie, ernstige tetralogie van Fallot, ernstige coarctatie van de aorta);
- Bekende of vermoede necrotiserende enterocolitis.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Voorafgaand aan het toedienen van Pedeia dient een adequaat echocardiografisch onderzoek te worden uitgevoerd om een hemodynamisch significante patente *ductus arteriosus* te vinden en om longhypertensie en ductaal-afhankelijke congenitale hartziekte uit te sluiten.

Daar profylactisch gebruik tijdens de eerste 3 levensdagen (te beginnen binnen 6 uur na de geboorte) bij te vroeg geboren baby's na een zwangerschap van minder dan 28 weken in verband werd gebracht met verhoogde nadelige long- en niergebeurtenissen, mag Pedeia op geen enkele gestationele leeftijd profylactisch worden gebruikt (zie rubrieken 4.8 en 5.1). Met name werd ernstige hypoxemie met longhypertensie binnen één uur na de eerste infusie gemeld bij 3 baby's en werd binnen 30 min na aanvang van geïnhalede stikstofoxidetherapie verholpen. Indien tijdens of na de infusie met Pedeia hypoxemie optreedt, dient nauwlettende aandacht te worden gegeven aan de longdruk.

Daar werd aangetoond dat ibuprofen *in vitro* bilirubine verdrong van zijn bindingsplek aan albumine, kan het risico van bilirubine-encefalopathie bij te vroeg geboren baby's worden verhoogd (zie rubriek 5.2). Daarom dient ibuprofen niet gebruikt te worden bij baby's met duidelijk verhoogde bilirubineconcentratie.

Als een niet-steroïd anti-inflammatoir geneesmiddel (NSAID) kan ibuprofen de gebruikelijke tekenen en symptomen van infectie maskeren. Men dient daarom voorzichtig te zijn met het gebruik van Pedeia in aanwezigheid van een infectie (zie ook rubriek 4.3).

Pedeia dient zorgvuldig toegediend te worden ter voorkoming van extravasatie en mogelijk resulterende irritatie van weefsels.

Daar ibuprofen de aggregatie van bloedplaatjes kan remmen, dienen premature neonaten te worden geobserveerd op tekenen van bloeding.

Gezien ibuprofen de klaring van aminoglycosiden kan doen afnemen, is een strikte opvolging van de serumspiegels ervan aanbevolen tijdens het toedienen van ibuprofen.

Zoals bij andere NSAID's, wordt zorgvuldige observatie van zowel de nier- als maagdarmpunctie aanbevolen.

Ernstige huidreacties

Ernstige huidreacties, waarvan sommige fataal, waaronder exfoliatieve dermatitis, syndroom van Stevens-Johnson en toxische epidermale necrolyse zijn zelden gemeld in samenhang met het gebruik van NSAID's (zie rubriek 4.8). Patiënten blijken het grootste risico op deze reacties te lopen in een vroeg stadium van de behandeling. De reactie begint meestal in de eerste maand van de behandeling. Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP) is gemeld in samenhang met de behandeling met producten met ibuprofen. De behandeling met ibuprofen moet worden gestaakt bij het eerste optreden van tekenen en symptomen van ernstige huidreacties, zoals huiduitslag, laesies van de slijmvliezen of andere tekenen van overgevoeligheid.

Bij preterme baby's na een zwangerschap van minder dan 27 weken, bleek de sluitingssnelheid van de *ductus arteriosus* (33 tot 50%) laag te zijn bij het aanbevolen dosisregimen (zie rubriek 5.1).

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (15 mg) per 2 ml, in wezen 'natriumvrij'.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Het gelijktijdig gebruik van Pedeo met de volgende geneesmiddelen wordt niet aanbevolen:

- diuretica: ibuprofen kan het effect van diuretica verminderen; diuretica kunnen het risico van nefrotoxiciteit van NSAID's verhogen bij gedehydrateerde patiënten.
- anticoagulantia: ibuprofen kan het effect van anticoagulantia verhogen en het risico van bloeding versterken.
- corticosteroiden: ibuprofen kan het risico van maagdarmbloeding verhogen.
- stikstofoxide: daar beide geneesmiddelen de bloedplaatjesfunctie remmen, kan hun combinatie in theorie het risico van bloeding verhogen.
- andere NSAID's: het gelijktijdige gebruik van meer dan één NSAID dient vermeden te worden in verband met het verhoogde risico van nadelige reacties.
- aminoglycosiden: gezien ibuprofen de klaring van aminoglycosiden kan doen afnemen, kan het toedienen ervan het risico op nefrotoxiciteit en ototoxiciteit verhogen (zie rubriek 4.4).

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Niet van toepassing.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Niet van toepassing.

4.8 Bijwerkingen

Er zijn thans gegevens beschikbaar over ongeveer 1.000 preterme pasgeborenen uit zowel literatuur met ibuprofen als klinische trials met Pedeo. Causaliteit van bijwerkingen gemeld bij de preterme pasgeborene is moeilijk te beoordelen daar zij verband kunnen houden met de hemodynamische consequenties van zowel de patente *ductus arteriosus* als met de directe effecten van ibuprofen.

Gemelde bijwerkingen worden hieronder vermeld, zowel op systeemorgaanklasse als op frequentie. Frequenties worden gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$) en soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen	<i>Zeer vaak:</i> trombocytopenie, neutropenie
Zenuwstelselaandoeningen	<i>Vaak:</i> intraventriculaire hemorrhagie, periventriculaire leukomalacie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	<i>Zeer vaak:</i> bronchopulmonaire dysplasie* <i>Vaak:</i> pulmonaire hemorrhagie <i>Soms:</i> hypoxemie*
Maagdarmsstelselaandoeningen	<i>Vaak:</i> necrotiserende enterocolitis, intestinale perforatie <i>Soms:</i> maagdarthemorragie <i>Niet bekend:</i> maagperforatie
Nier- en urinewegaandoeningen	<i>Vaak:</i> oligurie, vochtretentie, hematurie <i>Soms:</i> Acuut nierfalen
Onderzoeken	<i>Zeer vaak:</i> bloedcreatinine verhoogd, bloednatrium verlaagd
Huid- en onderhuidaandoeningen	<i>Niet bekend:</i> acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP)

* zie hieronder

In een klinische geneesmiddeltrial waarbij 175 preterme pasgeboren baby's na een zwangerschap van minder dan 35 weken waren betrokken, was de incidentie van bronchopulmonaire dysplasie op een post-conceptionele leeftijd van 36 weken 13/81 (16%) voor indometacine versus 23/94 (24%) voor ibuprofen.

In een klinische trial waarin Pedeo profylactisch werd toegediend tijdens de eerste 6 levensuren, werd ernstige hypoxemie met longhypertensie gemeld bij 3 pasgeboren baby's na een zwangerschap van minder dan 28 weken. Dit vond plaats binnen één uur na de eerste infusie en werd binnen 30 minuten na de inhalatie van stikstofoxide verholpen. Er zijn ook meldingen van longhypertensie geweest in de postmarketingfase, waarbij Pedeo in een therapeutische setting werd toegediend aan premature pasgeborenen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via **het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#)**.

4.9 Overdosering

Er is geen enkel geval van overdosis gemeld bij intraveneuze ibuprofen bij preterme pasgeboren baby's.

Overdosering is echter beschreven bij baby's en kinderen die orale ibuprofen kregen toegediend: CZS-depressie, attaques, maagdarfstoornissen, bradycardie, hypotensie, apneu, abnormale nierfunctie, hematurie zijn opgemerkt.

Volgens rapporten veroorzaakt een massieve overdosis (tot meer dan 1000 mg/kg) coma, metabole acidose en nierfalen van voorbijgaande aard. Alle patiënten herstelden met conventionele behandeling. Er is slechts één gerapporteerd overlijden gepubliceerd: na een overdosis van 469 mg/kg, ontwikkelde een 16 maanden oud kind een apnoïsche episode met attaques en een fatale aspiratie-pneumonie.

Het behandelen van een ibuprofenoverdosis is voornamelijk ondersteunend.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: overige hartpreparaten, ATC-code: C01 EB16

Ibuprofen is een NSAID die anti-inflammatoire, analgetische en antipyretische activiteit bezit. Ibuprofen is een racemisch mengsel van S(+)- en R(-)- enantiomeren. *In vivo* en *in vitro* onderzoeken geven aan dat de S(+)-isomeer verantwoordelijk is voor de klinische activiteit. Ibuprofen is een niet-selectieve remmer van cyclo-oxygenase, die leidt tot verminderde synthese van prostaglandinen. Daar prostaglandinen betrokken zijn bij de persistentie van de *ductus arteriosus* na de geboorte, is dit effect naar men aanneemt het voornaamste werkingsmechanisme van ibuprofen in deze indicatie.

In een dosis-responsonderzoek van Pedeo bij 40 preterme pasgeboren baby's was de sluitingssnelheid van de *ductus arteriosus* in verband met het 10-5-5 mg/kg dosisregimen 75% (6/8) bij neonaten na een zwangerschap van 27-29 weken en 33% (2/6) bij neonaten na een zwangerschap van 24-26 weken.

Profylactisch gebruik van Pedeo tijdens de eerste drie levensdagen (te beginnen binnen 6 uur na de geboorte) bij preterme pasgeboren baby's na een zwangerschap van minder dan 28 weken werd in

verband gebracht met verhoogde incidentie van nierfalen en longbijwerkingen zoals hypoxie, longhypertensie, longhemorragie, in vergelijking met genezend gebruik. Een lagere incidentie van neonatale klasse III-IV intraventriculaire hemorragie en van chirurgische ligatie werd daarentegen in verband gebracht met profylactisch gebruik van Pedeo.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Distributie

Hoewel een grote variabiliteit werd opgemerkt bij de premature populatie, worden piekplasmaconcentraties rond 35-40 mg/l gemeten na de eerste belastingsdosis van 10 mg/kg evenals na de laatste onderhoudsdosis, ongeacht de leeftijd voor en na de geboorte. Restconcentraties zijn ca. 10-15 mg/l 24 uur na de laatste dosis van 5 mg/kg.

Plasmaconcentraties van de S-enantiomeer zijn veel hoger dan die van de R-enantiomeer, hetgeen een snelle chirale inversie van de R- in de S-vorm weergeeft in een proportie die overeenkomt met volwassenen (ongeveer 60%).

Het schijnbare distributievolume is gemiddeld 200 ml/kg (62 tot 350 volgens diverse onderzoeken). Het centrale distributievolume kan afhankelijk zijn van de status van de ductus en afnemen naarmate de ductus sluit.

In vitro onderzoeken geven aan dat ibuprofen evenals andere NSAID's sterk gebonden is aan plasmaalbumine, hoewel dit aanzienlijk lager lijkt (95 %) in vergelijking tot plasma bij volwassenen (99 %). Ibuprofen concurreert met bilirubine voor albuminebinding in serum van pasgeboren baby's en daardoor kan de vrije fractie van bilirubine worden verhoogd bij hoge ibuprofenconcentraties.

Eliminatie

De eliminatiesnelheid is duidelijk lager dan bij oudere kinderen en volwassenen, met een eliminatiehalfwaardetijd die wordt geschat op ongeveer 30 uur (16-43). De klaring van beide enantiomeren stijgt met de gestationele leeftijd, ten minste binnen het bereik van 24 tot 28 weken.

PK-PD-relatie

Bij preterme pasgeborenen verlaagde ibuprofen plasmaconcentraties van prostaglandinen en hun metabolieten aanzienlijk, met name PGE₂ en 6-keto-PGF-1-alfa. Lage spiegels werden tot maximaal 72 uur in stand gehouden bij neonaten die 3 doses ibuprofen ontvingen, terwijl daaropvolgende verdere verhogingen na 72 uur na slechts 1 dosis ibuprofen werden opgemerkt.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Buiten gegevens die in andere rubrieken van deze Samenvatting van de Productkenmerken zijn opgenomen zijn er geen preklinische gegevens die worden gezien als relevant voor klinische veiligheid. Met uitzondering van een acuut toxiciteitsonderzoek, zijn geen verdere onderzoeken uitgevoerd bij jonge dieren met Pedeo.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Trometamol,
natriumchloride,
natriumhydroxide (voor pH-aanpassing),
zoutzuur 25% (voor pH-aanpassing),
water voor injecties.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn onder rubriek 6.6.

Pedea-oplossing mag niet in contact komen met een zure oplossing zoals bepaalde antibiotica of diuretica. Een spoeling van de infusielijn moet tussen elke producttoediening worden uitgevoerd (zie rubriek 6.6).

6.3 Houdbaarheid

4 jaar.

Ter voorkoming van mogelijke microbiologische verontreiniging dient het product onmiddellijk nadat het voor het eerst is geopend te worden gebruikt.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

2 ml oplossing in een kleurloze type 1 glasampul.

Pedea wordt geleverd in verpakkingen van 4 x 2 ml ampullen.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Zoals met alle parenterale producten, dienen Pedea-ampullen voorafgaand aan gebruik visueel geïnspecteerd te worden op deeltjesmateriaal en de integriteit van de verpakking. Ampullen zijn alleen bedoeld voor eenmalig gebruik, alle ongebruikte porties moeten weggegooid worden.

Chloorhexidine mag niet gebruikt worden om the hals van de ampul te desinfecteren, daar het niet compatibel is met de Pedea oplossing. Om asepsis van de ampul te bekomen, alvorens gebruik, is daarom ethanol 60 % of isopropyl alcohol 70 % aanbevolen.

Wanneer de hals van een ampul met een antisepticum wordt gedesinfecteerd, moet de ampul volledig droog zijn alvorens deze te openen, dit om enige interactie met de Pedea oplossing te vermijden.

De aan de baby te geven gewenste hoeveelheid dient bepaald te worden aan de hand van lichaamsgewicht en dient als een korte infusie gedurende 15 minuten intraveneus geïnjecteerd te worden, bij voorkeur onverdund.

Gebruik voor het aanpassen van het injectievolume alleen natriumchloride-oplossing 9 mg/ml (0,9%) of glucose-oplossing 50 mg/ml (5%) voor injectie.

Bij de totale hoeveelheid bij preterme baby's geïnjecteerde oplossing dient rekening gehouden te worden met de totale dagelijkse hoeveelheid toegediende vloeistof. Een maximaal volume van 80 ml/kg/dag op de eerste levensdag dient gewoonlijk gerespecteerd te worden; dit dient gedurende 1-2 weken geleidelijk verhoogd te worden (ongeveer 20 ml/kg geboortegewicht/dag) tot een maximaal volume van 180 ml/kg geboortegewicht/dag.

Spoel de infusieslang vóór en na toediening van Pedea gedurende 15 minuten met 1,5 tot 2 ml natriumchloride- 9 mg/ml (0,9%) of glucose-oplossing 50 mg/ml (5%) voor injectie, ter vermindering van contact met een zure oplossing.

Na het openen van een ampul moet elke ongebruikte portie worden weggegooid.

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Recordati Rare Diseases
Immeuble "Le Wilson"
70, avenue du Général de Gaulle
F-92800 Puteaux
Frankrijk

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/04/284/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 29 juli 2004

Datum van de meest recente hernieuwing van de vergunning: 29 juli 2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Recordati Rare Diseases
Immeuble “Le Wilson”
70, avenue du Général de Gaulle
F- 92800 Puteaux
Frankrijk

of

Recordati Rare Diseases
Eco River Parc
30, rue des Peupliers
F-92000 Nanterre
Frankrijk

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel dienen de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende partij te zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen (PSUR's)

De vergunninghouder dient voor dit geneesmiddel periodieke veiligheidsverslagen in, overeenkomstig de vereisten zoals uiteengezet in de lijst van uniale referentiedata en indieningsfrequenties voor periodieke veiligheidsverslagen (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107 quater, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG. Deze lijst is gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

Risk Management Plan (RMP- risicobeheerplan)

Niet van toepassing.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:

TEKST OP BUITENDOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Pedea 5 mg/ml oplossing voor injectie
Ibuprofen

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke ml bevat 5 mg ibuprofen
Elke ampul van 2 ml bevat 10 mg ibuprofen

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: trometamol, natriumchloride, natriumhydroxide, zoutzuur 25%, water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie
4 x 2 ml ampullen

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intraveneus gebruik als korte infusie
Voor gebruik de bijsluiter lezen

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP
Vanuit een microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Na het openen van een ampul moet elke ongebruikte portie worden weggegooid.
Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Recordati Rare Diseases
Immeuble "Le Wilson"
70, avenue du Général de Gaulle
F-92800 Puteaux
Frankrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/04/284/001

13. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET OP GLAZEN AMPUL

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Pedea 5 mg/ml injectievloeistof
Ibuprofen
IV

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Zie bijsluiter

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Charge

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

10 mg / 2 ml

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

Pedea 5 mg/ml oplossing voor injectie Ibuprofen

Lees de hele bijsluiter aandachtig door alvorens dit geneesmiddel aan uw baby wordt toegediend.

- Bewaar deze bijsluiter. Het kan nodig zijn om deze nog eens door te lezen.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- Dit geneesmiddel is voor uw baby voorgeschreven. Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen. Dit geneesmiddel kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als de verschijnselen dezelfde zijn als waarvoor uw baby het geneesmiddel heeft gekregen.
- Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij uw baby een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

In deze bijsluiter:

1. Wat is Pedea en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat Pedea aan uw baby wordt toegediend
3. Hoe wordt Pedea gebruikt
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Pedea
6. Aanvullende informatie

1. WAT IS PEDEA EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT

Terwijl een baby zich in de baarmoeder van zijn moeder bevindt hoeft hij zijn longen niet te gebruiken. Een ongeboren baby heeft een bloedvat bij het hart die de *ductus arteriosus* wordt genoemd waardoor het bloed van de baby om de longen heen gaat en naar de rest van het lichaam circuleert. Nadat de baby is geboren en zijn longen begint te gebruiken sluit de *ductus arteriosus* normaal. In sommige gevallen gebeurt dit echter niet. De medische term voor deze conditie is 'patente *ductus arteriosus*', d.w.z. een open *ductus arteriosus*. Dit kan hartproblemen veroorzaken bij uw baby. Deze conditie doet zich veel vaker voor bij te vroeg geboren pasgeboren baby's dan bij voldragen pasgeboren baby's.

Pedea kan, wanneer het aan uw baby wordt gegeven, helpen de *ductus arteriosus* te sluiten.

Het werkzame bestanddeel in Pedea is ibuprofen. Pedea sluit de *ductus arteriosus* door het remmen van de productie van prostaglandine, een van nature in het lichaam aanwezige stof die de *ductus arteriosus* open houdt.

2. WAT U MOET WETEN VOORDAT PEDEA AAN UW BABY WORDT TOEGEDIEND

Pedea zal alleen op een speciale neonatale intensivereafdeling aan uw baby worden gegeven door gekwalificeerde beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg.

Gebruik Pedea niet

- wanneer uw baby allergisch (overgevoelig) is voor ibuprofen of voor één van de andere bestanddelen van Pedea;
- wanneer uw baby een onbehandelde levensbedreigende infectie heeft;
- wanneer uw baby bloedt, met name wanneer de bloeding in de schedel of in de ingewanden optreedt;
- wanneer uw baby een daling van het aantal bloedcellen, die bloedplaatjes worden genoemd, (trombocytopenie) of andere problemen heeft met de bloedstolling;
- wanneer uw baby nierproblemen heeft.

- wanneer uw baby andere problemen heeft met het hart waarvoor de *ductus arteriosus* open moet blijven zodat adequate circulatie van het bloed in stand wordt gehouden;
- wanneer uw baby bepaalde problemen heeft of vermoedelijk heeft met de ingewanden (een aandoening die necrotiserende enterocolitis wordt genoemd);

Wees extra voorzichtig met Pedea

- Voorafgaand aan behandeling met Pedea, zal het hart van uw baby worden onderzocht om te bevestigen dat de *ductus arteriosus* open is.

- Pedea mag niet in de eerste 6 levensuren worden gegeven.

Wanneer men vermoedt dat uw baby een leverziekte heeft, waarvan tekenen en symptomen een gele verkleuring van de huid en ogen inhouden.

- Wanneer uw baby al aan een infectie lijdt die wordt behandeld, zal de arts uw baby alleen na zorgvuldige overweging van de conditie van uw baby behandelen met Pedea.

- Om schade aan de huid en omringende weefsels te voorkomen dient Pedea zorgvuldig aan uw baby toegediend te worden door de gezondheidszorgprofessional.

- Ibuprofen kan het stollingsvermogen van het bloed van uw baby verminderen. Uw baby dient daarom bewaakt te worden op tekenen van langdurig bloeden.

Uw baby kan enig bloeden in de ingewanden en nieren ontwikkelen. Om dit te zien kan de ontlasting en urine worden getest om te bepalen of er bloed in zit.

- Pedea kan de hoeveelheid urine die uw baby uitscheidt verminderen. Wanneer dit significant is, kan de behandeling van uw baby worden gestopt tot de hoeveelheid urine weer normaal is.

- Pedea kan minder effectief zijn bij zeer veel te vroeg geboren baby's met een gestationele leeftijd van minder dan 27 weken.

- Er zijn heftige huidreacties gemeld bij het gebruik van Pedea. Stop met het innemen van Pedea en zoek direct medische hulp als u huiduitslag, schade (laesies) aan de slijmvliezen, blaren of andere reacties van allergie krijgt. Dit kunnen de eerste klachten van een zeer ernstige huidreactie zijn. Zie rubriek 4.

Gebruik met andere geneesmiddelen

Vertel uw arts of apotheker als uw baby andere geneesmiddelen gebruikt of kortgeleden heeft gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen.

Bepaalde geneesmiddelen kunnen, bij gelijktijdige toediening met Pedea, bijwerkingen veroorzaken. Deze worden hieronder beschreven.

- uw baby kan problemen hebben bij het urineren en krijgt mogelijk diuretica voorgeschreven. Ibuprofen kan het effect van deze geneesmiddelen verminderen.

- uw baby kan anticoagulantia voorgeschreven krijgen (geneesmiddelen die bloedstolling belemmeren). Ibuprofen kan het antistollingseffect van dit product verhogen.

- uw baby krijgt mogelijk stikstofoxide voorgeschreven ter verbetering van bloedoxygenatie. Ibuprofen kan het risico van bloeding verhogen.

- uw baby krijgt mogelijk corticosteroiden voorgeschreven ter voorkoming van ontsteking. Ibuprofen kan het risico van bloeding in de maag en darmen verhogen.

- uw baby kan behandeld worden met aminosiden (een familie van antibiotica) om infectie te behandelen. Ibuprofen kan de bloedconcentraties hiervan verhogen en dus het risico op nier – en oortoxiciteit verhogen.

Belangrijke informatie over enkele bestanddelen van Pedea

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (15 mg) per 2 ml, d.w.z. in wezen 'natriumvrij'.

3. HOE WORDT PEDEA GEBRUIKT

Pedea wordt uitsluitend door een gekwalificeerde gezondheidszorgprofessional op een speciale neonatale intensive-care afdeling aan uw baby gegeven.

Een behandelingskuur wordt gedefinieerd als drie intraveneuze injecties met Pedea toegediend met tussenpozen van 24 uur. De toe te dienen dosis wordt berekend aan de hand van het gewicht van uw baby. Deze is 10 mg/kg voor de eerste toediening en 5 mg/kg voor de tweede en derde toediening.

Deze berekende hoeveelheid wordt gedurende een periode van 15 minuten gegeven door middel van infusie in een ader.

Wanneer de *ductus arteriosus* na de eerste behandelingskuur niet is gesloten of opnieuw open gaat, kan de arts van uw baby beslissen een tweede behandelingskuur te geven.

Wanneer na de tweede behandelingskuur de *ductus arteriosus* nog steeds niet gesloten is, kan een chirurgische ingreep worden voorgesteld.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kan Pedea bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen deze bijwerkingen krijgt. Het is echter moeilijk ze te onderscheiden van regelmatig voorkomende complicaties die zich voordoen bij premature baby's en complicaties als gevolg van de ziekte. De volgende bijwerkingen van Pedea zijn gemeld:

De frequentie van hieronder vermelde mogelijke bijwerkingen is gedefinieerd met behulp van de volgende conventie:

zeer vaak (treedt op bij meer dan 1 gebruiker op de 10)

vaak (treedt op bij 1 tot 10 gebruikers op de 100)

soms (treedt op bij 1 tot 10 gebruikers op de 1.000)

zeer zelden (treedt op bij minder dan 1 gebruiker op de 10.000)

niet bekend (de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Zeer vaak:

- Daling van het aantal bloedplaatjes (trombocytopenie),
- Daling van het aantal witte bloedlichaampjes die neutrofielen worden genoemd (neutropenie),
- Verhoging van de creatininespiegel in het bloed,
- Verlaging van de natriumspiegel in het bloed,
- Ademhalingsproblemen (bronchopulmonale dysplasie),

Vaak:

- Bloeding in de schedel (intraventriculaire hemorrhagie) en hersenletsel (periventriculaire leukomalacie),
- Bloeding in de long,
- Perforatie van de darm en letsel aan darmweefsel (necrotiserende enterocolitis),
- Verminderde hoeveelheid uitgescheiden urine, bloed in de urine, vloeistofretentie

Soms:

- Acut nierfalen
- Bloeding in de darm,
- Onder normaal zuurstofgehalte in het arteriële bloed (hypoxemie)

Niet bekend:

- Perforatie van de maag
Een rode uitslag op uw huid met bultjes onder de huid en blaren. In de bultjes zit pus. De uitslag zit vooral bij uw huidplooien, romp en bovenste ledematen en gaan samen met koorts aan het begin van de behandeling (acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose AGEP). Stop met

het innemen van Pedeas als u last krijg van deze klachten en roep direct medische hulp in. Zie ook rubriek 2.

Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan de arts van uw baby of uw apotheker.

5. HOE BEWAART U PEDEA

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

Gebruik Pedeas niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op de doos en het etiket na EXP. De vervaldatum verwijst naar de laatste dag van die maand.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Na opening dient Pedeas onmiddellijk te worden toegediend.

Geneesmiddelen dienen niet weggegooid te worden via het afvalwater of met huishoudelijk afval. Vraag uw apotheker wat u met medicijnen moet doen die niet meer nodig zijn. Deze maatregelen zullen helpen bij de bescherming van het milieu.

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Wat bevat Pedeas

- Het werkzame bestanddeel is ibuprofen. Elke ml bevat 5 mg ibuprofen. Elke 2 ml ampul bevat 10 mg ibuprofen.
- De andere bestanddelen zijn trometamol, natriumchloride, natriumhydroxide (voor pH-aanpassing), zoutzuur 25% (voor pH-aanpassing) en water voor injecties.

Hoe ziet Pedeas eruit en wat is de inhoud van de verpakking

Pedeas 5 mg/ml oplossing voor injectie is een transparante, kleurloze tot lichtgele oplossing.

Pedeas 5 mg/ml oplossing voor injectie wordt geleverd in dozen van vier ampullen van 2 ml.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Recordati Rare Diseases
Immeuble "Le Wilson"
70, avenue du Général de Gaulle
F-92800 Puteaux
Frankrijk

Fabrikant

Recordati Rare Diseases
Immeuble "Le Wilson"
70, avenue du Général de Gaulle
F- 92800 Puteaux
Frankrijk

of

Recordati Rare Diseases
Eco River Parc
30, rue des Peupliers

F-92000 Nanterre
Frankrijk

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

Belgique/België/Belgien

Recordati
Tél/Tel: +32 2 46101 36

България

Recordati Rare Diseases
Tel: +33 (0)1 47 73 64 58
Франция

Česká republika

Recordati Rare Diseases
Tel: +33 (0)1 47 73 64 58
Francie

Danmark

Recordati AB.
Tlf : +46 8 545 80 230
Sverige

Deutschland

Recordati Rare Diseases Germany GmbH
Tel: +49 731 140 554 0

Eesti

Recordati AB.
Tel: + 46 8 545 80 230
Rootsi

Ελλάδα

Recordati Rare Diseases
Τηλ: +33 (0)1 47 73 64 58
Γαλλία

España

Recordati Rare Diseases Spain S.L.U.
Tel: + 34 91 659 28 90

France

Recordati Rare Diseases
Tél: +33 (0)1 47 73 64 58

Hrvatska

Recordati Rare Diseases
Tél: +33 (0)1 47 73 64 58
Francuska

Lietuva

Recordati AB.
Tel: + 46 8 545 80 230
Švedija

Luxembourg/Luxemburg

Recordati
Tél/Tel: +32 2 46101 36
Belgique/Belgien

Magyarország

Recordati Rare Diseases
Tel: +33 (0)1 47 73 64 58
Franciaország

Malta

Recordati Rare Diseases
Tel: +33 1 47 73 64 58
Franza

Nederland

Recordati
Tel: +32 2 46101 36
België

Norge

Recordati AB.
Tlf : +46 8 545 80 230
Sverige

Österreich

Recordati Rare Diseases Germany GmbH
Tel: +49 731 140 554 0
Deutschland

Polska

Recordati Rare Diseases
Tel: +33 (0)1 47 73 64 58
Francja

Portugal

Jaba Recordati S.A.
Tel: +351 21 432 95 00

România

Recordati Rare Diseases
Tél: +33 (0)1 47 73 64 58
Franța

Ireland

Recordati Rare Diseases
Tel: +33 (0)1 47 73 64 58
France

Ísland

Recordati AB.
Simi:+46 8 545 80 230
Svíþjóð

Italia

Recordati Rare Diseases Italy Srl
Tel: +39 02 487 87 173

Κύπρος

Recordati Rare Diseases
Τηλ : +33 1 47 73 64 58
Γαλλία

Latvija

Recordati AB.
Tel: + 46 8 545 80 230
Zviedrija

Slovenija

Recordati Rare Diseases
Tél: +33 (0)1 47 73 64 58
Francija

Slovenská republika

Recordati Rare Diseases
Tél: +33 (0)1 47 73 64 58
Francúzsko

Suomi/Finland

Recordati AB.
Puh/Tel : +46 8 545 80 230
Sverige

Sverige

Recordati AB.
Tel : +46 8 545 80 230

United Kingdom (Northern Ireland)

Recordati Rare Diseases UK Ltd.
Tel: +44 (0)1491 414333

Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd in

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA) <http://emea.europa.eu/>.

De volgende informatie is alleen bestemd voor artsen of andere beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Zoals met alle parenterale producten, dienen Pedea-ampullen voorafgaand aan gebruik visueel geïnspecteerd te worden op deeltjesmateriaal en de integriteit van de verpakking. Ampullen zijn alleen bedoeld voor eenmalig gebruik, alle ongebruikte porties moeten weggegooid worden.

Dosering en wijze van toediening (zie ook rubriek 3)

Uitsluitend voor intraveneus gebruik. Behandeling met Pedea kan alleen worden uitgevoerd op een neonatale intensive-care afdeling onder supervisie van een ervaren neonatoloog.

Een behandelingskuur wordt gedefinieerd als drie intraveneuze doses Pedea toegediend met tussenpozen van 24 uur.

De ibuprofen-dosis wordt als volgt aangepast aan het lichaamsgewicht:

- 1^e injectie: 10 mg/kg,
- 2^e en 3^e injectie: 5 mg/kg,

Wanneer de *ductus arteriosus* niet 48 uur na de laatste injectie sluit of wanneer hij opnieuw open gaat, kan een tweede kuur met 3 doses, op de hierboven beschreven manier, worden gegeven.

Wanneer de conditie na de tweede behandelingskuur onveranderd is, kan een operatie van de PDA dan noodzakelijk zijn.

Wanneer anurie of manifeste oligurie optreedt na de eerste of tweede dosis, dient de volgende dosis pas gegeven te worden nadat de urineproductie is teruggekeerd naar normale niveaus.

Toedieningswijze:

Pedea dient toegediend te worden als een korte 15 minuten durende infusie, bij voorkeur onverdund.

Om de toediening te vergemakkelijken kan een infusiepomp worden gebruikt.

Indien nodig kan het injectievolume worden aangepast met natriumchloride-oplossing van 9 mg/ml (0,9%) voor injectie of glucose-oplossing van 50 mg/ml (5%) voor injectie. Elk ongebruikt deel van de oplossing dient weggegooid te worden.

Bij de totale hoeveelheid bij preterme baby's geïnjecteerde oplossing dient rekening gehouden te worden met de totale dagelijkse hoeveelheid toegediende vloeistof. Een maximaal volume van 80 ml/kg/dag op de eerste levensdag dient gewoonlijk gerespecteerd te worden; dit dient gedurende 1-2 weken geleidelijk verhoogd te worden (ongeveer 20 ml/kg geboortegewicht/dag) tot een maximaal volume van 180 ml/kg geboortegewicht/dag.

Gevallen van onverenigbaarheid

Chloorhexidine mag niet gebruikt worden om the hals van de ampul te desinfecteren, daar het niet compatibel is met de Pedea oplossing. Om asepsis van de ampul te bekomen, alvorens gebruik, is daarom ethanol 60 % of isopropyl alcohol 70 % aanbevolen.

Wanneer de hals van een ampul met een antisepticum wordt gedesinfecteerd, moet de ampul volledig droog zijn alvorens deze te openen, dit om enige interactie met de Pedea oplossing te vermijden.

Dit geneesmiddel mag niet worden gemengd met andere geneesmiddelen behalve natriumchloride-oplossing 9 mg/ml (0,9%) voor injectie of glucose-oplossing 50 mg/ml (5%).

Om een aanzienlijk verschil in pH als gevolg van de aanwezigheid van zure geneesmiddelen die in de infusieslang achter kunnen blijven te voorkomen moet de laatste voor en na toediening van Pedea worden gespoeld met 1,5 tot 2 ml natriumchloride-oplossing 9 mg/ml (0,9%) voor injectie of glucose-oplossing 50 mg/ml (5%).