

BILAG I
PRODUKTRESUME

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Pedea 5 mg/ml opløsning til injektion

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver ml af opløsningen indeholder 5 mg ibuprofen.

Hver ampul a 2 ml indeholder 10 mg ibuprofen.

Hjælpestoffer: hver ml indeholder 7,5 mg natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Opløsning til injektion.

Klar, farveløs til let gul opløsning.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

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

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Behandling med Pedea bør kun foretages på en neonatal intensivafdeling under overvågning af en erfaren neonatolog.

Dosering

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

Dosis af ibuprofen justeres efter legemsvægt som følger:

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

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

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

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

Indgivelsesmåde

Kun til intravenøs brug.

Pedea bør gives som en kort infusion over 15 minutter, fortrinsvis ufortyndet. Om nødvendigt kan injektionsmængden justeres med enten 9 mg/ml (0,9%) natriumchloridopløsning til injektion eller 50 mg/ml (5%) glukoseopløsning til injektion. Enhver ubrugt del af opløsningen bør kasseres.

Den totale mængde af injiceret opløsning bør regnes med i den indgivne, totale, daglige væskemængde.

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

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

Da profylaktisk anvendelse i livets 3 første dage (begyndende indenfor 6 timer efter fødslen) hos præmature nyfødte spædbørn før 28. gestationsuge blev forbundet med øgede pulmonære og renale bivirkninger, bør Pedea ikke anvendes profylaktisk i nogen gestationsuge (se pkt. 4.8 og 5.1). Især blev der rapporteret svær hypoxæmi med pulmonær hypertension hos 3 spædbørn indenfor én time efter den første infusion, hvilket blev vendt indenfor 30 min efter påbegyndt inhalation af nitrogenoxid. Hvis der opstår hypoxæmi i løbet af eller efter infusion af Pedea, skal pulmonaltrykket overvåges nøje.

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

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

Pedea bør administreres omhyggeligt for at undgå extravasation og potentielt resulterende irritation af væv.

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

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

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

Svære hudreaktioner

Der er rapporteret om sjældne tilfælde af alvorlige hudreaktioner, indimellem med dødelig udgang, herunder eksfoliativ dermatitis, Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse, ved anvendelse af NSAIDs'er (se pkt. 4.8). Patienterne har formentlig højere risiko for at få disse reaktioner tidligt i behandlingsforløbet, idet reaktionen i de fleste tilfælde opstår inden for den første måned af behandlingen. Der er rapporteret om akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP) i forbindelse med ibuprofen-holdige lægemidler. Ibuprofen bør seponeres ved de første tegn og symptomer på svære hudreaktioner, f.eks. hududslæt, læsioner i slimhinderne eller andre tegn på overfølsomhed.

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

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (15 mg) per 2 ml, dvs. stort set "natriumfrit".

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Det anbefales ikke at bruge Pedeo sammen med de følgende lægemidler:

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

4.6 Graviditet og amning

Ikke relevant

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Ikke relevant.

4.8 Bivirkninger

Der foreligger for øjeblikket data på cirka 1.000 præmature nyfødte fra både litteraturen med ibuprofen og kliniske afprøvninger med Pedeo. Årsagssammenhængen for bivirkninger rapporteret hos den præmature nyfødte er vanskelige at vurdere, da de kan være relaterede til de hæmodynamiske konsekvenser af den åbne *ductus arteriosus* såvel som direkte virkninger af ibuprofen.

Rapporterede bivirkninger er angivet nedenfor efter system organklasse og efter hyppighed. Hyppigheder er defineret som: meget almindelige ($\geq 1/10$), almindelige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) og ikke almindelige ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Blod- og lymfesystem	<i>Meget almindelige:</i> Trombocytopeni, neutropeni
Nervesystemet	<i>Almindelige:</i> Intraventrikulær blødning, Periventrikulær leukomalaci
Luftveje, thorax og mediastinum	<i>Meget almindeligt:</i> Bronkopulmonær dysplasi* <i>Almindelig:</i> Pulmonær blødning <i>Ualmindelig:</i> Hypoxæmi*
Mave-tarm-kanalen	<i>Almindelige:</i> Nekrotiserende enterocolitis, intestinal perforation <i>Ualmindelig:</i> Gastrointestinal blødning <i>Ukendt:</i> Gastrisk perforation
Nyrer og urinveje	<i>Almindelige:</i> Oliguri, væskeretention, hæmaturi <i>Usædvanlig:</i> akut nyresvigt
Undersøgelser	<i>Meget almindelige:</i> Blod kreatinin forøget, Blod natrium nedsat

Hud og subkutane væv	<i>Hyppighed ikke kendt: Akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP)</i>
* se nedenfor	

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

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

Indberetning af formodede bivirkninger

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

4.9 Overdosering

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

Overdosering er imidlertid beskrevet hos spædbørn og børn, der har fået oral ibuprofen: CNS depression, kramper, gastrointestinale forstyrrelser, bradykardi, hypotension, apnø (eller respirationsophør), abnorm nyrefunktion og hæmaturi er blevet observeret. Massiv overdosering (op til mere end 1000 mg/kg) er blevet rapporteret at inducere koma, metabolisk acidose og forbigående nyresvigt. Alle patienter kom sig med konventionel behandling. Der er kun offentliggjort ét registreret dødsfald: efter en overdosis på 469 mg/kg, udviklede et 16 måneders gammelt barn en apnøisk episode med kramper og en fatal aspirationspneumoni.

Behandlingen af en overdosering med ibuprofen er primært understøttende.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

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

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

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

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

Profylaktisk brug af Pedeia i løbet af livets 3 første dage (startende indenfor 6 timer efter fødslen) hos præmature, nyfødte spædbørn med mindre en 28 ugers svangerskab var forbundet med øget incidens af nyresvigt og pulmonære bivirkninger, inklusive hypoxi, pulmonær hypertension, pulmonær

blødning, sammenlignet med kurativ anvendelse. Omvendt var en lavere incidens af neonatal grad III-IV intraventrikulær blødning og kirurgisk suturering forbundet med profylaktisk brug af PedeA.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Fordeling

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

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

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

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

Elimination

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

PK-PD relation

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

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Der er ingen prækliniske data, der kan betragtes som relevante for klinisk sikkerhed udover de data, der er inkluderet i andre afsnit af dette produktresumé. Med undtagelse af en undersøgelse af akut toksicitet er der ikke udført yderligere undersøgelser hos juvenile dyr med PedeA.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Trometamol,
Natrimchlorid,
Natriumhydroxid (til justering af pH),
Saltsyre 25% (til justering af pH),
Vand til injektion.

6.2 Uforlideligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler med undtagelse af dem, der er nævnt under pkt. 6.6.

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

6.3 Opbevaringstid

4 år.

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

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

2 ml opløsning i en farveløs type 1 glasampul.
Pedea leveres i pakninger på 4 x 2 ml ampuller.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

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

Chlorhexidin må ikke bruges til at desinficere ampullens hals da det ikke er foreneligt med Pedeaopløsningen. Det anbefales derfor at der bruges etanol 60% eller isopropyl alkohol 70% til aseptik inden brug.

Når ampullens hals desinficeres med antiseptik, bør den blive helt tør inden den åbnes, for at undgå interaktion med Pedeaopløsningen.

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

Anvend kun 9 mg/ml (0,9%) natriumchloridopløsning til injektion eller 50 mg/ml (5%) glucoseopløsning til at justere injektionsmængden.

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

Før og efter administration af Pedea bør man, for at undgå kontakt med en sur opløsning, skylle infusionsslangen over 15 minutter med 1,5 til 2 ml opløsning til injektion af enten 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorid eller 50 mg/ml (5%) glukose.

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

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/04/284/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første tilladelse: 29. juli 2004
Dato for seneste fornyelse af tilladelsen: 29. juli 2009

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det europæiske Lægemiddelagenturs (EMEA's) hjemmeside <http://www.emea.europa.eu>.

BILAG II

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

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren ansvarlig for batchfrigivelse

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

eller

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

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

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

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR) for dette lægemiddel i overensstemmelse med kravene på listen over EU-referencedatoer (EURD list) som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF og offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

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

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Ikke relevant.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

TEKST PÅ YDERKARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Pedea 5 mg/ml opløsning til injektion
Ibuprofen

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

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

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpemidler: Trometamol, natriumchlorid, natriumhydroxid, saltsyre 25%, vand til injektion.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

Opløsning til injektion
4 x 2 ml ampuller

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Intravenøs anvendelse som kortvarig infusion
Læs indlægssedlen inden brug

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

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

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

Efter at en ampul er åbnet første gang, skal al ubrugt opløsning kasseres.
Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/04/284/001

13. BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

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

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE
EMBALLAGER**

ETIKET PÅ GLASAMPUL

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Pedea 5 mg/ml Injektionsvæske
Ibuprofen
i.v.

2. ANVENDELSESMÅDE

Se indlægsseddel

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Batch

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

10 mg/2 ml

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN

Pedea 5 mg/ml opløsning til injektion Ibuprofen

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden De begynder at bruge medicinen.

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er mere, De vil vide.
- Lægen har ordineret Pedea til Deres barn. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som Deres barn har.
- Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller Deres barn får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal De vide, før Deres barn begynder at få Pedea
3. Sådan vil Deres barn få Pedea
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Yderligere oplysninger

1. VIRKNING OG ANVENDELSE

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

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

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

2. DET SKAL DE VIDE, FØR DERES BARN BEGYNDER AT FÅ PEDEA

Pedea vil kun blive givet til Deres barn på en særlig neonatal intensivafdeling af uddannet sundhedspersonale.

Anvend ikke Pedea

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

Lægen eller sundhedspersonalet vil ekstra forsigtig med at behandle dit barn med Pedeia

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

Brug af anden medicin

Fortæl det altid til lægen eller på apoteket, hvis Deres barn bruger anden medicin eller har brugt det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept.

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

- Deres barn kan have problemer med at lade vandet og har måske fået ordineret diuretika. Ibuprofen kan nedsætte virkningen af disse lægemidler.
- Deres barn får måske antikoagulantia (medicin, der forhindrer blodet i at størkne). Ibuprofen kan øge den anti-størkende virkning af dette produkt.
- Deres barn får måske nitrogenoxid for at forbedre blodets iltning. Ibuprofen kan øge risikoen for blødning.
- Deres barn får måske kortikosteroider for at forhindre inflammation. Ibuprofen kan øge risikoen for blødning i maven og tarmsystemet.
- Din baby kan blive behandlet med aminosider (en antibiotikafamilie) mod infektion. Ibuprofen kan øge blodkoncentrationen og derfor kan risikoen for bivirkninger på nyrer og ører stige.

Vigtig information om nogle af de øvrige indholdsstoffer i Pedeia

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (15 mg) per 2 ml, dvs. det er stort set "natriumfrit".

3. SÅDAN VIL DERES BARN FÅ PEDEIA

Pedeia vil kun blive givet til Deres barn på en særlig neonatal intensivafdeling af uddannet sundhedspersonale.

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

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

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

4. BIVIRKNINGER

Pedeia kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Det er imidlertid vanskeligt at adskille dem fra ofte forekommende komplikationer hos præmature børn og komplikationer grundet sygdommen.

Hyppigheden af mulige bivirkninger er angivet efter ved at bruge følgende definitioner:

Meget almindelige (forekommer hos flere end 1 ud af 10 patienter)

Almindelige (forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 100 patienter)

Ikke almindelige (forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 1.000 patienter)

Meget sjældne (forekommer hos færre end 1 ud af 10.000 patienter)

Ukendte (hyppigheden kendes ikke ud fra de tilgængelige data)

Meget almindelige

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

Almindelige:

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

Ikke almindelige

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

Ukendte:

- Perforation af mavesækken

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

Tal med Deres barns læge eller apoteket, hvis en bivirkning er generende eller bliver værre eller Deres barn får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

5. OPBEVARING

Opbevares utilgængeligt for børn.

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

Der er ingen særlige opbevaringsbetingelser for dette lægemiddel.

Efter åbning bør Pedeia anvendes med det samme.

Spørg på apoteket, hvordan De skal aflevere medicinrester. Af hensyn til miljøet må De ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. YDERLIGERE OPLYSNINGER

Pedeia indeholder:

- Aktivt stof: Ibuprofen. Hver ml indeholder 5 mg ibuprofen. Hver ampul a 2 ml indeholder 10 mg ibuprofen.
- Øvrige indholdsstoffer: Trometamol, natriumchlorid, natriumhydroxid (til justering af pH), saltsyre 25% (til justering af pH) og vand til injektion.

Udseende og pakningsstørrelser

Pedeia 5mg/ml opløsning til injektion, klar, farveløs til let gul opløsning.

Pedeia 5mg/ml opløsning til injektion leveres i æsker af 4ampuller a 2 ml.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

eller

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

Frankrig

For yderligere oplysninger om dette lægemiddel bedes henvendelse rettet til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen.

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

Ireland

Recordati Rare Diseases

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

Slovenija

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

Κόπος

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

Latvija

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

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

Denne indlægsseddel blev sidst godkendt den

De kan finde yderligere information om Pedea på Det europæiske Lægemiddelagenturs (EMAAs) hjemmeside <http://www.emea.europa.eu/>. Der er også links til websites om sjældne sygdomme, og hvordan de behandles.

-

Følgende oplysninger er tiltænkt læger og sundhedspersonale:

Som for alle parenterale produkter bør ampuller med Pedea inspiceres visuelt for småpartikler og emballagens integritet inden anvendelse. Ampullerne er kun beregnet til éngangsbrug, al ubrugt opløsning skal kasseres.

Dosering og indgivelsesmåde (se pkt. 3)

Kun til intravenøst brug. Behandling med Pedea må kun foregå på en neonatal intensivafdeling under overvågning af en erfaren neonatolog.

Et behandlingsforløb defineres som tre intravenøse doser Pedea givet med 24 timers interval.

Ibuprofendosis justeres efter legemsvægt som følger:

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

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

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

Hvis der opstår anuri eller manifest oliguria efter den første eller den anden dosis, bør den næste dosis ikke gives, før urinnmængden er normaliseret igen.

Indgivelsesmåde:

Pedea bør gives som en kortvarig infusion over 15 minutter, fortrinsvis ufortyndet. For at lette administrationen kan der anvendes en infusionspumpe.

Om nødvendigt kan injektionsmængden justeres med enten en opløsning af 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorid til injektion eller en opløsning af 50 mg/ml (5%) glukose til injektion. Al ubrugt opløsning bør kasseres.

Den totale mængde af opløsning, der injiceres hos præmature spædbørn bør tages i betragtning ved den totale daglige mængde væske, der gives. En maksimal mængde på 80 ml/kg/dag på livets første dag bør sædvanligvis respekteres. Dette kan så progressivt blive øget i de følgende 1-2 uger (omkring 20 ml/kg fødselsvægt/dag) op til en maksimal mængde på 180 ml/kg fødselsvægt/dag.

Uforligeligheder

Chlorhexidin må ikke bruges til at desinficere ampullens hals da det ikke er foreneligt med Pedeapløsningen. Det anbefales derfor at der bruges etanol 60% eller isopropyl alkohol 70% til aseptik inden brug.

Når ampullens hals desinficeres med antiseptik, bør den blive helt tør inden den åbnes, for at undgå interaktion med Pedeapløsningen.

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler med undtagelse af 9 mg/ml (0,9%) natriumchloridopløsning til injektion eller 50 mg/ml (5%) glukoseopløsning.

For at kunne undgå enhver væsentlig variation i pH på grund af tilstedeværelsen af sure lægemidler, der kunne være tilbage i infusionsslangen, skal denne skylles før og efter indgivelsen af Pedeapløsning med 1,5 til 2 ml enten 9 mg/ml (0,9%) natriumchloridopløsning til injektion eller 50 mg/ml (5%) glukoseopløsning.