RECORDATI RARE DISEASES

Pedea 5 mg/ml Injektionslösung

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Pedea 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.

Sonstige Bestandteile: Jeder ml enthält 7,5 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung.
Klare, farblose bis leicht gelbliche Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

Ein Behandlungszyklus ist definiert als drei intravenöse Injektionen mit Pedea, 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.

Art der Anwendung

Nur zur intravenösen Anwendung.
Pedea soll als Kurzinfusion über 15 Minuten, am besten unverdünnt, gegeben werden. Bei Bedarf kann das Injektionsvolumen entweder mit Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) oder Glukose-Injektionslösung 50 mg/ml (5 %) eingestellt werden. Unverbrauchte Lösungsreste müssen verworfen werden.
Bei dem gegebenen Gesamtlösungsvolumen ist die tägliche Gesamtflüssigkeitsaufnahme zu beachten.

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, Fallot-Tetralogie, schwere Aortenisthmusstenose);
- Bekannte nekrotisierende Enterokolitis oder ein entsprechender Verdacht;

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vor der Gabe von Pedea 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 Pedea, 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 Pedea-Infusion 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 Pedea deshalb mit Vorsicht einzusetzen (siehe auch Abschnitt 4.3).

Zur Vermeidung von Extravasationen und daraus resultierenden möglichen Gewebereizungen sollte Pedea 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.

Schwerwiegende Hautreaktionen

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 über akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP) und Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*, DRESS-Syndrom) 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).

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (15 mg) pro 2 ml und ist damit praktisch „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von Pedea 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 möglicherweise die Clearance von Aminoglykosiden verringert, kann sich das Risiko der Nephrotoxizität und Ototoxizität bei gleichzeitiger Gabe 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 mit Pedea 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.

Die festgestellten Nebenwirkungen sind nachfolgend nach Organsystemen und Häufigkeit zusammengestellt. Folgende Definitionen für die Häufigkeit gelten: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10) und gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100).
Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Siehe Tabelle

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 Nieren und Harnwege	*Häufig:* Oligurie, Wasserretention, Hämaturie *Gelegentlich*: Akutes Nierenversagen
Untersuchungen	*Sehr häufig:* Anstieg des Kreatinins und Abnahme des Natriums im Blut.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	*Nicht bekannt:* Akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP), Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom)
* *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 Pedea 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 Pedea 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 dem

Deutschland
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de

Österreich
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

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 mit Symptomen wie ZNS-Depression, Krampfanfällen, Magen-Darm-Störungen, Bradykardie, Hypotonie, Atemstillstand, Nierenfunktionsstörungen und Hämaturie beschrieben.
Bei starker Überdosierung (bis zu mehr als 1000 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.

Eine längere Anwendung in höheren als den empfohlenen Dosen oder eine Überdosierung kann zu renaler tubulärer Azidose und Hypokaliämie führen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: andere Kardiaka, ATC-Code: C01EB16.

Ibuprofen ist ein NSAR mit entzündungshemmender, analgetischer und antipyretischer Wirkung. Ibuprofen ist eine razemische 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 Pedea 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 waren, 75 % (6/8) und bei Neugeborenen der 24.–26. Schwangerschaftswoche 33 % (2/6).

Die prophylaktische Anwendung von Pedea in den ersten 3 Lebenstagen des Säuglings (Behandlungsbeginn innerhalb von 6 Stunden nach der Geburt) war bei Frühgeborenen vor der 28. Woche im Vergleich zur kurativen Anwendung mit einer erhöhten Inzidenz von Niereninsuffizienz und unerwünschten pulmonalen Ereignissen wie Hypoxie, pulmonaler Hypertonie und Lungenblutungen verbunden. Im Unterschied dazu ging die prophylaktische Anwendung von Pedea mit einer niedrigeren Inzidenz von intraventrikulären Blutungen III.–IV. Grades bei Neugeborenen und chirurgischen Ligaturen einher.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Verteilung

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/l.
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.

Verhältnis 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 Pedea an Jungtieren durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Trometamol,
Natriumchlorid,
Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Wertes),
Salzsäure 25 % (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.

Die Pedea-Injektionslösung darf nicht in Kontakt mit sauren Lösungen, wie z. B. bestimmten Antibiotika oder Diuretika, kommen. Zwischen den einzelnen Arzneimittelgaben muss die Infusionsleitung deshalb jedesmal gespült werden (siehe Abschnitt 6.6).

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 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 Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Zwei ml Lösung in einer farblosen Glasampulle (Typ 1). Pedea ist in Packungen zu 4 × 2 ml Ampullen erhältlich.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Wie bei allen parenteralen Arzneimitteln müssen Pedea-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.

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

Um Interaktionen mit der Pedealösung 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 %) verwendet werden.
Bei dem Gesamtlösungsvolumen, das Frühgeborenen infundiert wird, ist die gegebene tägliche Gesamtflüssigkeitsmenge zu berücksichtigen. In der Regel gilt für den ersten Lebenstag 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 Pedea 15 Minuten lang mit 1,5 bis 2 ml Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) oder Glukose-Injektionslösung 50 mg/ml (5 %) gespült werden.

Nach dem Öffnen der Ampulle müssen unverbrauchte Lösungsreste verworfen werden.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Recordati Rare Diseases
Tour Hekla
52, avenue du Général de Gaulle
F-92800 Puteaux
Frankreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/04/284/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 29. Juli 2004
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 29. Juli 2009

10. STAND DER INFORMATION

05/2025

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur https://www.ema.europa.eu/ verfügbar.

VERKAUFSABGRENZUNG IN DEUTSCHLAND

Verschreibungspflichtig.

VERSCHREIBUNGSPFLICHT/ APOTHEKENPFLICHT IN ÖSTERREICH

Rezept- und apothekenpflichtig.

Rote Liste Service GmbH
www.fachinfo.de
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt