

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Pedea 5 mg/ml solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Excipient(s) à effet notoire : 1 ml de solution contient 7,5 mg/ml de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.
Solution limpide, incolore à légèrement jaunâtre.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Pedea doit impérativement être administré en unité de soins intensifs en néonatalogie, sous la responsabilité d'un néonatalogiste expérimenté.

Posologie

Une cure correspond à trois injections de Pedea administrées par voie intraveineuse à 24 heures d'intervalle. La première injection doit être administrée à partir de la 6^{ème} heure de vie.

La dose d'ibuprofène est adaptée en fonction du poids corporel, de la manière suivante :

- 1^{ère} injection : 10 mg/kg,
- 2^{ème} et 3^{ème} injections : 5 mg/kg.

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

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

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

Mode d'administration :

Voie intraveineuse uniquement.

Pedea sera administré en perfusion courte de 15 minutes, de préférence non dilué. Le cas échéant, le volume d'injection sera ajusté en utilisant soit un soluté injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) soit un soluté injectable de glucose à 50 mg/ml (5 %). Toute partie de la solution inutilisée devra être éliminée.

Le volume total de solution injecté devra tenir compte du volume total de liquide administré par jour.

4.3 Contre-indications

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

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

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

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

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

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

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

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

Réactions cutanées graves

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

lésions des muqueuses, ou de tout autre signe d'hypersensibilité.

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

Ce médicament contient moins de 1 mmol (15 mg) de sodium pour 2 ml, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

L'administration concomitante de Pedeia avec les médicaments ci-dessous est déconseillée :

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

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Sans objet.

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

Sans objet.

4.8 Effets indésirables

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

Les effets indésirables ayant été rapportés sont énumérés ci-dessous, par systèmes organes et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $<1/10$) et peu fréquent ($\geq 1/1,000$, $<1/100$).

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

Affections hématologiques et du système lymphatique	<i>Très fréquent</i> : Thrombocytopénie, Neutropénie
Affections du système nerveux	<i>Fréquent</i> : Hémorragie intraventriculaire, Leucomalacie périventriculaire
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	<i>Très fréquent</i> : Dysplasie bronchopulmonaire* <i>Fréquent</i> : Hémorragie pulmonaire <i>Peu fréquent</i> : Hypoxémie*
Affections gastro-intestinales	<i>Fréquent</i> : Entérocologie nécrosante, Perforation intestinale <i>Peu fréquent</i> : Hémorragie gastro-intestinale <i>Inconnu</i> : Perforation gastrique
Affections du rein et des voies urinaires	<i>Fréquent</i> : Oligurie, Rétention hydrique, Hématurie

	<i>Peu fréquent</i> : Insuffisance rénale aiguë
Investigations	<i>Très fréquent</i> : Élévation de la créatininémie, Baisse de la natrémie
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	<i>Fréquence indéterminée</i> : pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG)
* voir ci-dessous	

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

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

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

4.9 Surdosage

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

Cependant, des cas de surdosage ont été décrits chez des nourrissons et des enfants ayant reçu de l'ibuprofène par voie orale : dépression du SNC, convulsions, troubles gastro-intestinaux, bradycardie, hypotension, apnée, anomalie de la fonction rénale et hématurie ont été observés.

Un surdosage massif (supérieur à 1000 mg/kg) a été rapporté comme ayant entraîné un coma, une acidose métabolique et une insuffisance rénale transitoire. Tous les patients se sont rétablis avec un traitement classique. La littérature ne fait état que d'un seul décès : après un surdosage de 469 mg/kg, un enfant de 16 mois a développé un épisode d'apnée avec convulsions et une pneumopathie de déglutition fatale.

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

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : autres préparations cardiaques, code ATC: C01 EB16.

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

Dans une étude dose-réponse menée chez 40 nouveau-nés prématurés avec Pedeia à un schéma posologique de 10-5-5 mg/kg, le taux de fermeture du canal artériel a été de 75 % (6/8) chez les

nouveau-nés d'âge gestationnel compris entre 27 et 29 semaines et de 33 % (2/6) chez les nouveau-nés d'âge gestationnel compris entre 24 et 26 semaines.

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Distribution

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

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

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

Élimination

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

Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique

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

5.3 Données de sécurité préclinique

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

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Trométamol

Chlorure de sodium
Hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH)
Acide chlorhydrique 25 % (pour l'ajustement du pH)
Eau pour préparations injectables.

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

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

6.3 Durée de conservation

4 ans.

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

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

2 ml de solution dans une ampoule en verre incolore de type 1.
Pedeia est fourni dans une boîte contenant 4 ampoules de 2 ml.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

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

La chlorhexidine ne doit pas être utilisée pour désinfecter le col de l'ampoule en raison de son incompatibilité avec la solution de Pedeia. Par conséquent, pour garantir l'asepsie de l'ampoule avant ouverture, il est recommandé d'utiliser de l'éthanol 60 % ou de l'isopropanol 70 %.
Si le col de l'ampoule est désinfecté avec un antiseptique, afin d'éviter toute interaction avec la solution de Pedeia, l'ampoule doit être complètement sèche avant ouverture.

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

Seule une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) ou une solution de glucose à 50 mg/ml (5 %) peuvent être utilisées pour adapter le volume d'injection.

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

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

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

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

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

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

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

EU/1/04/284/001

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

Date de première autorisation: 29 juillet 2004
Date de dernier renouvellement: 29 juillet 2009

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

ANNEXE II

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

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

ou

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

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

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

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

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

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce produit conformément aux exigences définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et publiée sur le portail web européen des médicaments.

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

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

Sans objet.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

TEXTE FIGURANT SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Pedea 5 mg/ml solution injectable
Ibuprofène

2. COMPOSITION EN PRINCIPES(S) ACTIF(S)

Chaque ml contient 5 mg d'ibuprofène
Chaque ampoule de 2 ml contient 10 mg d'ibuprofène

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : trométamol, chlorure de sodium, hydroxyde de sodium, acide chlorhydrique 25 %, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable
4 ampoules de 2 ml

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse en perfusion courte
Lire la notice avant utilisation

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

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

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

8. DATE DE PÉREMPTION

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

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

Après la première ouverture de l'ampoule, toute solution non utilisée doit être éliminée.
Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

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

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

EU/1/04/284/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

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

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:
SN:
NN:

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

ÉTIQUETTE DE L'AMPOULE EN VERRE

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

Pedea 5 mg/ml solution injectable
Ibuprofène
IV

2. MODE D'ADMINISTRATION

Voir notice

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

10 mg/2 ml

6. AUTRES

B. NOTICE

Notice : information de l'utilisateur

Pedea 5 mg/ml solution injectable

Ibuprofène

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant que ce médicament ne soit administré à votre bébé.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.
- Ce médicament a été prescrit personnellement pour votre bébé. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Dans cette notice :

1. Qu'est-ce que Pedea et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant que Pedea soit administré à votre bébé
3. Comment utiliser Pedea
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Pedea
6. Informations supplémentaires

1. Qu'est-ce que Pedea et dans quel cas est-il utilisé

Dans le ventre de sa mère, le fœtus ne se sert pas de ses poumons. Il possède, près du cœur, un vaisseau sanguin appelé canal artériel qui permet au sang de circuler dans le reste du corps sans passer par les poumons.

Normalement, après la naissance, lorsque le nouveau-né commence à respirer, le canal artériel se ferme. Mais dans certains cas il arrive que la fermeture ne se fasse pas. En langage médical, cette anomalie s'appelle « persistance du canal artériel », c'est-à-dire canal artériel resté ouvert. Ceci peut être la cause de troubles cardiaques. La persistance du canal artériel est bien plus fréquente chez le prématuré que chez l'enfant né à terme.

Lorsqu'il est administré au nouveau-né, Pedea peut aider le canal artériel à se fermer.

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

2. Quelles sont les informations à connaître avant que Pedea soit administré à votre enfant

Pedea ne doit être administré à votre enfant que par des professionnels de santé expérimentés dans une unité de soins intensifs en néonatalogie.

N'utilisez jamais Pedea :

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

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

Faites attention avec Pedea

- Avant le traitement par Pedea, le cœur de votre enfant sera examiné pour confirmer que le canal artériel est ouvert.
- Pedea ne doit pas être administré au cours des six premières heures de vie.
- Si une maladie du foie est suspectée chez votre enfant ; les signes et symptômes sont le jaunissement de la peau et des yeux.
- Si votre enfant souffre déjà d'une infection pour laquelle il est traité, le médecin n'administrera Pedea qu'après avoir sérieusement étudié son état de santé.
- Pedea sera administré avec précaution par un professionnel de santé, afin d'éviter d'endommager la peau et les tissus voisins.
- L'ibuprofène peut diminuer la capacité du sang à coaguler. Votre enfant sera donc surveillé afin de détecter les éventuels signes de saignements prolongés.
- Des saignements peuvent survenir dans les intestins et les reins. Afin de pouvoir détecter la présence éventuelle de sang dans les selles et les urines de votre enfant, celles-ci seront analysées.
- Pedea peut réduire la quantité des urines de votre enfant. Si votre médecin considère que le volume urinaire devient trop faible, il peut arrêter le traitement jusqu'au retour à la normale.
- Il se peut que Pedea soit moins efficace chez les nouveaux-nés très prématurés de moins de 27 semaines d'âge gestationnel.
- Des réactions cutanées graves ont été rapportées en association avec un traitement à base de Pedea. Arrêtez de prendre Pedea et consultez immédiatement un médecin si vous développez une éruption cutanée, des lésions des muqueuses, des cloques ou tout autre signe d'allergie, car il peut s'agir des premiers signes d'une réaction cutanée très grave. Voir rubrique 4.

Utilisation d'autres médicaments

Si votre enfant prend ou a pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Certains médicaments, administrés simultanément à Pedea, peuvent causer des effets secondaires. Ces médicaments sont détaillés ci-après :

- si votre enfant a des difficultés à uriner, des diurétiques peuvent lui être prescrits. L'ibuprofène peut minimiser l'effet de ces médicaments.
- votre enfant est peut-être sous anticoagulants (médicaments empêchant la coagulation du sang). L'ibuprofène peut augmenter leur effet anti-coagulant.
- votre enfant est peut-être sous oxyde nitrique afin d'améliorer l'oxygénation du sang. L'association avec l'ibuprofène peut augmenter les risques de saignements.
- votre enfant est peut-être sous corticoïdes afin de prévenir une inflammation. L'ibuprofène peut augmenter les risques de saignements au niveau de l'estomac et des intestins.
- votre enfant est peut-être sous aminosides (une famille d'antibiotiques) afin de traiter une infection. L'ibuprofène peut augmenter leurs concentrations dans le sang et ainsi augmenter leur risque de toxicité au niveau des reins et des oreilles.

Information importante concernant certains composants de Pedea

Ce médicament contient moins de 1 mmol (15 mg) de sodium pour 2 ml, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment utiliser Pedea

Pedea sera administré à votre enfant en unité de soins intensifs néonataux, sous la responsabilité d'un néonatalogiste expérimenté.

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

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

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

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

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

La fréquence des effets indésirables possibles mentionnés ci-dessous est définie selon la convention suivante :

Très fréquent (survenant chez plus de 1 patient sur 10)

Fréquent (survenant chez 1 à 10 patients sur 100)

Peu fréquent (survenant chez 1 à 10 patients sur 1 000)

Très rare (survenant chez moins de 1 patient sur 10 000)

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Très fréquent :

- Diminution du nombre de plaquettes dans le sang (thrombocytopénie),
- Diminution du nombre de globules blancs appelés « neutrophiles » (neutropénie),
- Augmentation du taux de créatinine dans le sang,
- Diminution du taux de sodium dans le sang,
- Troubles respiratoires (dysplasie bronchopulmonaire).

Fréquent :

- Saignements dans le crâne (hémorragie intraventriculaire) et lésion cérébrale (leucomalacie périventriculaire),
- Saignements dans les poumons,
- Perforation de l'intestin et lésion du tissu intestinal (entérocolite nécrosante),
- Diminution du volume urinaire, sang dans les urines, rétention hydrique (rétention de liquides).

Peu fréquent :

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

Inconnu :

- Perforation de l'estomac
- Éruption étendue squameuse rouge avec des masses sous la peau et des cloques principalement situées dans les plis cutanés, sur le tronc et sur les extrémités supérieures, accompagnée de fièvre à l'instauration du traitement (pustulose exanthématique aiguë généralisée). Si vous développez ces symptômes, arrêtez d'utiliser Pedea et consultez immédiatement un médecin. Voir également rubrique 2.

Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer le médecin qui s'occupe de votre enfant ou votre pharmacien.

5 Comment conserver Pedeia

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

Ne pas utiliser Pedeia après la date de péremption mentionnée sur la boîte et sur l'étiquette après EXP. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

Pas de précautions particulières de conservation.

Pedeia doit être administré immédiatement après ouverture.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. Informations supplémentaires

Que contient Pedeia

- La substance active est l'ibuprofène. Chaque ml contient 5 mg d'ibuprofène. Chaque ampoule de 2 ml contient 10 mg d'ibuprofène.
- Les autres composants sont : trométamol, chlorure de sodium, hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH), acide chlorhydrique 25 % (pour l'ajustement du pH) et eau pour préparations injectables.

Qu'est-ce que Pedeia et contenu de l'emballage extérieur

Pedeia 5 mg/ml solution injectable est une solution limpide, incolore à légèrement jaunâtre.

Pedeia 5 mg/ml solution injectable est présenté en boîtes de quatre ampoules de 2 ml.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

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

ou

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

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

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

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
Tél: +33 (0)1 47 73 64 58
Francija

Ísland

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Recordati AB.
Tel : +46 8 545 80 230

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est

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

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé :

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

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

Ce médicament est strictement réservé à la voie intraveineuse.

Le traitement par Pedeia doit impérativement être administré en unité de soins intensifs en néonatalogie, sous la responsabilité d'un néonatalogiste expérimenté.

Une cure correspond à trois doses de Pedeia administrées par voie intraveineuse à 24 heures d'intervalles.

La dose d'ibuprofène est adaptée en fonction du poids corporel, de la manière suivante :

- 1^{ère} injection : 10 mg/kg,
- 2^{ème} et 3^{ème} injections : 5 mg/kg.

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

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

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

Mode d'administration :

Pedeia sera administré en perfusion courte de 15 minutes, de préférence non diluée. Le cas échéant, le volume d'injection sera ajusté en utilisant soit un soluté injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml

(0,9 %) soit un soluté injectable de glucose à 50 mg/ml (5 %). Toute partie de la solution inutilisée devra être éliminée.

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

Incompatibilités

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

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

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

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