

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Pedea 5 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml oppløsning inneholder 5 mg ibuprofen.

Hver ampulle på 2 ml inneholder 10 mg ibuprofen.

Hjelpestoffer: hver ml inneholder 7,5 mg natrium.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning.

Klar, fargeløs til svakt gul oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling av hemodynamisk signifikant persisterende *ductus arteriosus* hos premature nyfødte spedbarn med gestasjonsalder under 34 uker.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Pedea skal kun skje i neonatal intensivavdeling under tilsyn av erfaren neonatolog.

Dosering

En behandlingskur er definert som tre intravenøse injeksjoner med Pedea gitt med 24 timers intervaller. Den første injeksjonen skal gis etter de første 6 timene etter fødselen.

Ibuprofendosen justeres i henhold til kroppsvekt:

- Første injeksjon: 10 mg/kg
- Andre og tredje injeksjon: 5 mg/kg

Dersom anuri eller manifest oliguri inntreffer etter første eller andre dose, bør ikke neste dose gis før urinutskillelsen er normalisert.

Dersom *ductus arteriosus* ikke lukkes 48 timer etter siste injeksjon eller dersom den åpnes på nytt, kan en ny kur på tre doser (som ovenfor) gis.

Dersom tilstanden ikke endres etter andre behandlingskur, kan kirurgi være påkrevd.

Administrasjonsmåte:

Kun til intravenøs bruk.

Pedea bør administreres som en kort infusjon over 15 minutter, fortrinnsvis uforynnet. Om nødvendig kan injeksjonsvolumet tilpasses med enten 9 mg/ml natriumkloridoppløsning (0,9 %) til injeksjon eller 50 mg/ml glukoseoppløsning (5 %) til injeksjon. Ubrukt oppløsning skal kastes.

Totalt volum injisert oppløsning bør tas med i beregningen av totalt daglig væskevolum administrert.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor ibuprofen eller overfor et eller flere av hjelpestoffene;
- Livstruende infeksjoner;
- Aktiv blødning, særlig ved intrakranial eller gastrointestinal blødning;

- Trombocytopeni eller koagulasjonsforstyrrelser;
- -Signifikant hjertesykdom hvor patens av *ductus arteriosus* er nødvendig for tilfredsstillende pulmonært eller systemisk blodomløp (f.eks. pulmonal atresi, alvorlig Fallots tettrade, kritisk aortakoarktasjon);
- Kjent eller mistenkt nekrotiserende enterokolitt.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Før administrering av Pedeia bør det utføres adekvat ekkokardiografisk undersøkelse for å detektere hemodynamisk signifikant persisterende *ductus arteriosus* samt ekskludere pulmonal hypertensjon og medfødt ductusavhengig hjertefeil.

Siden profylaktisk bruk i de tre første levedøgn (start innen seks timer etter fødsel) hos premature nyfødte spedbarn med gestasjonsalder under 28 uker har vært assosiert med økte pulmonale og renale bivirkninger, bør ikke Pedeia gis profylaktisk ved noen gestasjonsalder (se pkt. 4.8 og pkt. 5.1). Det har vært rapportert om alvorlig hypoksi med pulmonal hypertensjon hos tre nyfødte innen én time av den første infusjonen. Dette ble reversert innen 30 minutter etter påbegynt inhalasjonsbehandling med nitrogenoksid.

Dersom hypoksemi oppstår under eller etter infusjon av Pedeia, bør pulmonalt trykk følges nøye.

Da det er vist at ibuprofen fortrenger bilirubin fra dets bindesete på albumin *in vitro*, kan risikoen for bilirubin-encefalopati hos premature nyfødte spedbarn være økt (se pkt. 5.2). Ibuprofen bør derfor ikke anvendes til spedbarn med markert forhøyet bilirubinkonsentrasjon.

Da ibuprofen er et ikke-steroid antiinflammatorisk legemiddel (NSAID), kan det maskere de vanlige tegn og symptomer på infeksjon. Pedeia må derfor brukes med forsiktighet ved samtidige infeksjoner (se også pkt. 4.3).

Pedeia bør administreres med forsiktighet slik at ekstravasasjon og eventuell påfølgende vevsirritasjon unngås.

Da ibuprofen kan hemme plateaggregering, bør nyfødte monitoreres med hensyn til tegn på blødning.

Da ibuprofen kan redusere clearance av aminoglykosider, anbefales nøye overvåking av serumnivåer ved samtidig bruk av ibuprofen.

Som for andre NSAIDs, anbefales nøye overvåking av både renale og gastrointestinale funksjoner.

Det er vist at lukningshastigheten av *ductus arteriosus* (33 til 50 %) hos premature nyfødte spedbarn med gestasjonsalder under 27 uker er lav ved anbefalte doseringsregimer (se pkt. 5.1).

Dette legemiddelet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (15 mg) per 2 ml, dvs så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Samtidig bruk av Pedeia og følgende legemidler anbefales ikke:

- Diuretika: Ibuprofen kan redusere effekten av diuretika, og diuretika kan øke risikoen for nefrotoksisitet av NSAIDs hos dehydrerte pasienter.
- Antikoagulantia: Ibuprofen kan øke effekten av antikoagulantia og dermed risikoen for blødning.
- Kortikosteroider: Ibuprofen kan øke risikoen for gastrointestinal blødning.
- Nitrogenoksid: Siden begge legemidler hemmer platefunksjonen, kan samtidig bruk i teorien øke risikoen for blødning.
- Andre NSAIDs: Samtidig bruk av mer enn ett NSAID bør unngås på grunn av den økte risikoen for bivirkninger.

- Aminoglykosider: da ibuprofen kan redusere clearance av aminoglykosider, kan samtidig bruk øke faren for nyretoksisitet og øretoksisitet (se pkt. 4.4).

4.6 Graviditet og amming

Ikke relevant.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Ikke relevant.

4.8 Bivirkninger

Per i dag finnes det data både i litteraturen angående ibuprofen og fra kliniske studier med Pedeia for til sammen ca. 1000 premature nyfødte. Da bivirkninger rapportert hos premature nyfødte kan være relatert til både hemodynamiske konsekvenser av åpen *ductus arteriosus* og til direkte effekter av ibuprofen, er det vanskelig å vurdere årsakssammenheng.

Rapporterte bivirkninger er listet nedenfor i henhold til organklassesystem og frekvens. Frekvensene er definert som svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$, $< 1/10$) og mindre vanlige ($\geq 1/1000$, $< 1/100$). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

| | |
|--|--|
| Sykdommer i blod og lymfatiske organer | <i>Svært vanlige:</i> Trombocytopeni, nøytropeni |
| Nevrologiske sykdommer | <i>Vanlige:</i> Intraventrikulær blødning, periventrikulær leukomalasi |
| Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum | <i>Svært vanlige:</i> Bronkopulmonal dysplasi* <i>Vanlige:</i> Pulmonal blødning <i>Mindre vanlige:</i> Hypoksemi* |
| Gastrointestinale sykdommer | <i>Vanlige:</i> Nekrotiserende enterokolitt, intestinal perforasjon <i>Mindre vanlige:</i> Gastrointestinal blødning |
| Sykdommer i nyre og urinveier | <i>Vanlige:</i> Oliguri, væskeretensjon, hematuri <i>Mindre vanlige:</i> Akutt nyresvikt |
| Undersøkelser | <i>Svært vanlige:</i> Økt kreatinin i blodet, nedsatt natrium i blodet |
| *se under | |

I en kurativ klinisk studie med 175 premature nyfødte spedbarn med gestasjonsalder under 35 uker, var insidens av bronkopulmonal dysplasi ved 36 ukers alder etter unnfangelse 13/81 (16 %) for indometacin sammenlignet med 23/94 (24 %) for ibuprofen.

I en klinisk studie hvor Pedeia ble administrert profylaktisk i løpet av de første seks timene etter fødselen, ble det rapportert om pulmonal hypertensjon hos tre nyfødte spedbarn med gestasjonsalder under 28 uker. Dette inntraff innen én time av den første infusjonen og ble reversert innen 30 minutter etter inhalasjon av nitrogenoksid. Det har også vært rapporter etter markedsføring om pulmonal hypertensjon når Pedeia ble administrert til premature nyfødte i terapeutisk sammenheng.

4.9 Overdosering

Der er ingen rapporterte tilfeller av overdosering med intravenøs ibuprofen hos premature nyfødte spedbarn.

Overdoser har imidlertid vært beskrevet hos nyfødte og barn som har fått oral ibuprofen. Det er observert sentralnervøs depresjon, kramper, gastrointestinale forstyrrelser, bradykardi, hypotensjon, apné, abnormal nyrefunksjon og hematuri.

Det har vært rapportert at massive overdoser (opp til mer enn 1000 mg/kg) induserer koma, metabolsk acidose og forbigående nyresvikt. Alle pasienter kom seg ved hjelp av konvensjonell behandling. Kun ett rapportert dødsfall er publisert: Etter en overdose på 469 mg/kg utviklet et 16 måneder gammelt barn apnéisk episode med anfall og fatal aspirasjonspneumoni.

Behandlingen av ibuprofenoverdoser er hovedsakelig symptomatisk.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre midler for hjerteterapi, ATC-kode: C01 EB16

Ibuprofen er et NSAID med antiinflammatorisk, analgetisk og antipyretisk aktivitet. Ibuprofen er en racemisk blanding av S(+)- og R(-)-enantiomerer. *In vivo*- og *in vitro*-studier indikerer at S(+)-isomeren er ansvarlig for den kliniske aktiviteten. Ibuprofen er en ikke-selektiv hemmer av cyklooksigenase, hvilket resulterer i nedsatt prostaglandinsyntese.

Siden prostaglandiner er involvert i persistens av *ductus arteriosus* etter fødsel, er det antatt at denne effekten er den primære virkningsmekanismen for ibuprofen ved denne indikasjonen.

I en dose-respons-studie med Pedeo hos 40 premature nyfødte spedbarn, var lukningsraten av *ductus arteriosus* assosiert med 10-5-5mg/kg-doseregimet, 75 % (6/8) hos nyfødte med gestasjonsalder på 27-29 uker og 33 % (2/6) hos nyfødte med gestasjonsalder på 24-26 uker.

Profylaktisk bruk av Pedeo de første tre levedøgn (start innen seks timer etter fødsel) hos premature nyfødte spedbarn med gestasjonsalder under 28 uker har vært assosiert med økt insidens av nyresvikt og pulmonale bivirkninger, inkludert hypoksi, pulmonal hypertensjon og pulmonal blødning, sammenlignet med kurativ bruk. Derimot var insidensen av neonatal grad III-IV intraventrikulær blødning og kirurgisk ligatio assosiert med profylaktisk bruk av Pedeo, lavere.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Distribusjon

Til tross for at det er observert stor variabilitet i den premature populasjonen, er maksimale plasmakonsentrasjoner målt til rundt 35-40 mg/l både etter initiell boosterdose på 10 mg/kg og etter siste vedlikeholdsdose, uavhengig av gestasjons- og postnatal alder. Gjenværende konsentrasjoner ligger rundt 10-15 mg/l 24 timer etter siste dose på 5 mg/kg.

Plasmakonsentrasjoner av S-enantiomeren er mye høyere enn konsentrasjonene av R-enantiomeren. Dette gjenspeiler en rask kiral inversjon fra R- til S-form i tilsvarende forhold som hos voksne (ca. 60 %).

Gjennomsnittlig tilsynelatende distribusjonsvolum er 200 ml/kg (62 til 350 i følge ulike studier). Sentralt distribusjonsvolum avhenger muligens av status av *ductus* og avtar etter hvert som *ductus* lukkes.

In vitro-studier antyder at ibuprofen, i likhet med andre NSAIDs, i høy grad bindes til plasmaalbumin selv om bindingsgraden ser ut til å være signifikant lavere (95 %) enn hos voksne (99 %). Ibuprofen konkurrerer med bilirubin om binding til albumin i serum hos nyfødte spedbarn, og følgelig kan den frie bilirubinfraksjonen øke ved høye ibuprofenkonsentrasjoner.

Eliminasjon

Eliminasjonshastigheten er betraktelig lavere enn hos eldre barn og voksne, og gjennomsnittlig eliminasjonshalveringstid er ca. 30 timer (16-43). Clearance av begge enantiomerer øker med gestasjonsalder; i alle fall i perioden fra 24 til 28 uker.

PK-PD forholdet

Hos premature nyfødte reduserer ibuprofen plasmakonsentrasjonen av prostaglandiner og deres metabolitter signifikant, særlig PGE₂ og 6-keto-PGF-1-alfa. Nivåene holdt seg lave i opp til 72 timer hos nyfødte som fikk tre doser ibuprofen, mens det ble observert påfølgende nye økninger etter 72 timer ved administrasjon av kun én dose ibuprofen.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Det finnes ingen prekliniske data som anses som relevante, utover det som er inkludert i andre avsnitt av denne preparatomtalen. Med unntak av en akutt toksisitetstudie, har det ikke vært utført ytterligere studier med Pedeia hos juvenile dyr.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Trometamol
Natriumklorid
Natriumhydroksid (for pH-justering)
Saltsyre, 25 % (for pH-justering)
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under pkt. 6.6.

Pedeia-oppløsning må ikke komme i kontakt med sure oppløsninger som f.eks. visse antibiotika eller diuretika. Infusjonsslangen må skylles mellom administrasjon av ulike legemidler (se pkt. 6.6).

6.3 Holdbarhet

4 år.

For å unngå mulig mikrobiologisk forurensning, skal preparatet anvendes umiddelbart etter første gang det åpnes.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

2 ml oppløsning i en fargeløs ampulle av type 1 glass.
Pedeia leveres i pakninger à 4 x 2 ml-ampuller.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

I likhet med alle parenterale preparater, skal ampullene med Pedeia inspiseres visuelt med hensyn på partikler før bruk. Kontrollér også at beholderen er uskadd. Ampullene er kun ment for engangsbruk, og ubrukt oppløsning skal kastes.

Klorhexidin må ikke benyttes for å desinfisere ampulletoppen fordi stoffet ikke er kompatibelt med Pedeia-løsningen. For desinfeksjon av ampullen før bruk anbefales derfor bruk av 60% etanol eller 70% isopropylalkohol.

For å unngå enhver interaksjon med Pedeia-løsningen i forbindelse med desinfeksjon av ampulletoppen, må ampullen være fullstendig tørr før den åpnes.

Passende volum for den nyfødte bestemmes ut i fra kroppsvekt og bør injiseres intravenøst som en kort infusjon over 15 minutter, fortrinnsvis ufortynnet.

Kun 9 mg/ml natriumkloridoppløsning (0,9 %) til injeksjon eller 50 mg/ml glukoseoppløsning (5 %) til injeksjon skal anvendes ved justering av injeksjonsvolumet.

Totalt volum injisert oppløsning til premature nyfødte bør tas med i beregningen av totalt daglig væskevolum administrert. Et maksimalt volum på 80 ml/kg/døgn det første levedøgn bør ikke overskrides. Dette kan økes gradvis de påfølgende én til to uker (ca. 20 mg/kg fødselsvekt/døgn) opp til et maksimalt volum på 180 ml/kg fødselsvekt/døgn.

For å unngå kontakt med sure oppløsninger, skal infusjonsslangen skylles med 1,5-2 ml 9 mg/ml natriumklorid- eller 50 mg/ml glukoseinjeksjonsoppløsning over 15 minutter både før og etter administrasjon av Peda.

Når ampullen først er åpnet, skal ubrukt oppløsning kastes.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Orphan Europe SARL
Immeuble "Le Wilson"
70, avenue du Général de Gaulle
F-92800 Puteaux
Frankrike

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/04/284/001/NO

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 29 juli 2004

Dato for siste fornyelse: 29 juli 2009

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency, EMEA) <http://www.emea.europa.eu/>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Orphan Europe SARL
Immeuble "Le Wilson"
70, avenue du Général de Gaulle
F- 92800 Puteaux
Frankrike

eller

Orphan Europe SARL
Eco River Parc
30, rue des Peupliers
F-92000 Nanterre
Frankrike

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning. (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2.)

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet i samsvar med kravene i URD-listen (Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83 og publisert på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Ikke relevant.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Pedea 5 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning
Ibuprofen

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ml inneholder 5 mg ibuprofen.
Hver ampulle på 2 ml inneholder 10 mg ibuprofen.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: Trometamol, natriumklorid, natriumhydroksid, saltsyre 25 %, vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning
4 x 2 ml-ampuller

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Intravenøs bruk som kort infusjon.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato:
Fra et mikrobiologisk synspunkt, skal preparatet anvendes umiddelbart.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Når ampullen først er åpnet, skal ubrukt oppløsning kastes.
Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Orphan Europe S.A.R.L.
Immeuble "Le Wilson"
70, avenue du Général de Gaulle
F-92800 Puteaux
Frankrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/04/284/001/NO

13. TILVIRKERENS PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

GLASSAMPULLE ETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Pedea 5 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning
Ibuprofen
i.v. bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Se pakningsvedlegg.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

10 mg/2 ml

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

PAKNINGSVEDLEGG: INFORMASJON TIL BRUKEREN

Pedea 5 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning Ibuprofen

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke legemidlet.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut til babyen din. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom noen av bivirkningene blir plagsomme eller du merker bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Pedea er, og hva det brukes mot
2. Hva du må ta hensyn til før babyen din får Pedea
3. Hvordan du bruker Pedea
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Pedea
6. Ytterligere informasjon

1. HVA PEDEA ER, OG HVA DET BRUKES MOT

Babyer bruker ikke lungene mens de er i morens mage. Ufødte barn har en blodåre nær hjertet, som kalles *ductus arteriosus*. Denne blodåren gjør at babyens blod som sirkulerer i kroppen, omgår lungene.

Når barnet er født og begynner å bruke lungene, lukkes normalt *ductus arteriosus*. I noen tilfeller skjer imidlertid ikke dette. Den medisinske betegnelsen på denne tilstanden er 'persisterende *ductus arteriosus*' eller åpen *ductus arteriosus*. Dette kan skape hjerteproblemer hos babyen. Denne tilstanden forekommer mye oftere hos premature spedbarn enn hos fullbårne spedbarn. Pedea som gis til babyen, kan bidra til å lukke *ductus arteriosus*.

Virkestoffet i Pedea er ibuprofen. Pedea lukker *ductus arteriosus* ved å hemme dannelsen av prostaglandiner. Prostaglandiner er substanser som forekommer naturlig i kroppen, og som holder *ductus arteriosus* åpen.

2. HVA DU MÅ TA HENSYN TIL FØR DU BRUKER PEDEA

Pedea gis kun til babyen din av erfarent helsepersonell i neonatal intensivavdeling.

Ikke bruk Pedea

- hvis babyen er overfølsom (allergisk) overfor ibuprofen eller noen av hjelpestoffene i Pedea;
- hvis babyen har en livstruende infeksjon som ikke behandles;
- hvis babyen blør, særlig hvis blødningen er i kraniet eller i tarmene;
- hvis babyen har reduksjon i antall blodceller kalt blodplater (thrombocytopeni) eller andre problemer med blodkoagulasjonen (blodlevring);
- hvis babyen har nyreproblemer;
- hvis babyen har andre hjerteproblemer som krever at *ductus arteriosus* holdes åpen slik at tilstrekkelig blodsirkulasjon opprettholdes;
- hvis babyen har eller det er mistanke om visse tarmproblemer (en sykdom kalt nekrotiserende enterokolitt).

Vis forsiktighet ved bruk av Pedeia

- Før behandling med Pedeia, skal babyens hjerte undersøkes for å bekrefte at *ductus arteriosus* er åpen.
- Pedeia bør ikke gis i de første seks timene etter fødselen.
- Behandling med Pedeia bør ikke skje dersom det mistenkes at babyen har leversykdom. Tegn og symptomer på dette inkluderer gulfarging av hud og øyne.
- Dersom babyen allerede lider av en infeksjon som behandles, vil ikke legen behandle babyen med Pedeia før han/hun nøye har undersøkt babyens tilstand.
- Helsepersonell bør gi Pedeia til babyen med forsiktighet slik at hud og omliggende vev ikke skades.
- Ibuprofen kan nedsette blodets evne til å koagulere. Babyen bør derfor overvåkes med hensyn til tegn på vedvarende blødning.
- Babyen kan utvikle blødning i tarmene og nyrene. For å oppdage dette, kan babyens urin og avføring testes for å bestemme om det er blod tilstede.
- Pedeia kan redusere urinmengden babyen skiller ut. Dersom denne nedsettes signifikant, kan det hende at behandlingen må stoppes inntil urinvolumet igjen er normalt.
- Pedeia kan være mindre effektivt hos svært premature babyer yngre enn 27 uker gestasjonsalder.

Bruk av andre legemidler sammen med Pedeia:

Rådfør deg med lege eller apotek dersom babyen din bruker eller nylig har brukt andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler.

Dersom visse andre legemidler gis samtidig med Pedeia, kan det oppstå bivirkninger. Disse er beskrevet nedenfor:

- Babyen kan få problemer med å skille ut urin, og legen kan foreskrive vanddrivende midler. Ibuprofen kan redusere virkningen av disse legemidlene.
- Babyen kan få såkalte antikoagulantia (legemidler som hindrer at blodet koagulerer). Ibuprofen kan øke den antikoagulerende effekten av disse legemidlene.
- Babyen kan få nitrogenoksid for å bedre blodets evne til å ta opp oksygen. Ibuprofen kan øke risikoen for blødning.
- Babyen kan få glukokortikoider (steroider) mot betennelse. Ibuprofen kan øke risikoen for blødning i mage-/tarmregionen.
- Babyen kan få aminosider (en gruppe antibiotika) for å behandle infeksjon. Ibuprofen kan øke blodkonsentrasjoner og dermed øke faren for bivirkninger på nyrer og ører.

Viktige opplysninger om noen av innholdsstoffene i Pedeia

Dette legemiddelet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (15 mg) per 2 ml, dvs så godt som "natriumfritt".

3. HVORDAN DU BRUKER PEDEIA

Pedeia gis kun av erfarent helsepersonell i neonatal intensivavdeling.

En behandlingskur er definert som tre intravenøse injeksjoner med Pedeia, gitt med 24 timers mellomrom. Dosen som gis, bestemmes ut fra babyens vekt. Den er 10 mg/kg for den første injeksjonen og 5 mg/kg for den andre og tredje injeksjonen.

Den beregnede mengden vil gis som en infusjon i en vene over en periode på 15 minutter. Dersom *ductus arteriosus* ikke lukkes etter denne første behandlingskuren, eller hvis den åpnes igjen, kan legen bestemme at det skal gis en ny behandlingskur.

Hvis *ductus arteriosus* fremdeles ikke er lukket etter andre behandlingskur, kan kirurgi være påkrevd.

4. MULIGE BIVIRKNINGER

Som alle legemidler, kan Pedeia forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Det er imidlertid vanskelig å skille disse fra hyppige komplikasjoner som inntreffer hos premature babyer, og fra komplikasjoner som skyldes selve sykdommen.

Hyppigheten av mulige bivirkninger som er angitt nedenfor, er definert på følgende måte:

svært vanlige (rammer flere enn 1 av 10 brukere)

vanlige (rammer 1 til 10 av 100 brukere)

mindre vanlige (rammer 1 til 10 av 1000 brukere)

svært sjeldne (rammer færre enn 10 000 brukere)

ikke kjent (hyppigheten kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data)

Svært vanlige:

- Redusert antall blodplater (thrombocytopeni).
- Redusert antall hvite blodceller kalt netrofiler (neutropeni).
- Økning i kreatinin konsentrasjonen i blodet.
- Reduksjon i natrium konsentrasjonen i blodet.
- Pusteproblemer (bronkopulmonær dysplasi).

Vanlige:

- Blødning på innsiden av kraniet (intraventrikulær hemoragi) og hjerneskode (periventrikulær levkomalasi).
- Blødning i lungene.
- Perforasjon (hulldannelse) av tarmen og skader i tarmvevet (nekrotiserende enterokolitt).
- Redusert urinutskillelse, blod i urinen, væske retensjon.

Mindre vanlige:

- Akutt svikt i nyrefunksjonen.
- Blødning i tarmen.
- Lavere oksygen innhold enn normalt i arterieblodet (hypoksemi).

Kontakt babyens lege eller apotek dersom noen av bivirkningene blir plagsomme eller du merker bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

5. HVORDAN DU OPPBEVARER PEDEIA

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke Pedeia etter utløpsdatoen som er angitt på kartongen og etiketten etter Utløpsdato eller EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidlet skal anvendes umiddelbart etter åpning.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan legemidler som ikke er nødvendig lenger skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. YTTERLIGERE INFORMASJON

Sammensetning av Pedeia

- Virkestoff er ibuprofen. Hver ml inneholder 5 mg ibuprofen. Hver 2 ml ampulle inneholder

- 10 mg ibuprofen.
- Andre innholdsstoffer er trometamol, natriumklorid, natriumhydroksid (for pH-justering), saltsyre 25 % (for pH-justering) og vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan Pedeas ser ut og innholdet i pakningen

Pedeas 5 mg/ml injeksjonsvæske er en klar, fargeløs til svakt gul oppløsning.
Pedeas 5 mg/ml injeksjonsvæske leveres i kartonger med fire 2 ml ampuller.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Orphan Europe SARL
Immeuble "Le Wilson"
70, avenue du Général de Gaulle
F-92800 Puteaux
Frankrike

Tilvirker

Orphan Europe SARL
Immeuble "Le Wilson"
70, avenue du Général de Gaulle
F- 92800 Puteaux
Frankrike

eller

Orphan Europe SARL
Eco River Parc
30, rue des Peupliers
F-92000 Nanterre
Frankrike

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen.

Belgique/België/Belgien

Orphan Europe Benelux
Koning Albert I laan 48 bus 3
BE-1780 Wemmel (Brussels)
Tél/Tel: +32 2 46101 36

Lietuva

Orphan Europe AB
Isafjordsgatan 30C, plan 3
S-164 40 Kista
Švedija
Tel: + 46 8 545 80 230

България

Orphan Europe (Germany) GmbH
Eberhard-Finckh-Straße 55
D-89075 Ulm
Германия
Tel: +49 731 140 554 0

Luxembourg/Luxemburg

Orphan Europe Benelux
Koning Albert I laan 48 bus 3
BE-1780 Wemmel(Brussels)
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 2 46101 36

Česká republika

Orphan Europe (Germany) GmbH
Eberhard-Finckh-Straße 55
D-89075 Ulm
Německo
Tel: +49 731 140 554 0

Magyarország

Orphan Europe (Germany) GmbH
Eberhard-Finckh-Straße 55
D-89075 Ulm
Németország
Tel: +49 731 140 554 0

Danmark

Orphan Europe AB
Isafjordsgatan 30C, plan 3
S-164 40 Kista
Sverige
Tlf : +46 8 545 80 230

Deutschland

Orphan Europe (Germany) GmbH
Eberhard-Finckh-Straße 55
D-89075 Ulm
Tel: +49 731 140 554 0

Eesti

Orphan Europe AB
Isafjordsgatan 30C, plan 3
S-164 40 Kista
Rootsi
Tel: + 46 8 545 80 230

Ελλάδα

Orphan Europe SARL
Immeuble “Le Wilson”
70, avenue du Général de Gaulle
F-92800 Puteaux
Γαλλία
Τηλ: +33 1 47 73 64 58

España

Orphan Europe, S.L.
C/ Isla de la Palma, 37, 2^a planta
E-28700 San Sebastián de los Reyes, Madrid
Tel: + 34 91 659 28 90

France

Orphan Europe SARL
Immeuble “Le Wilson”
70, avenue du Général de Gaulle
F-92800 Puteaux
Tél: +33 (0)1 47 73 64 58

Hrvatska

Orphan Europe SARL
Immeuble “Le Wilson”
70, avenue du Général de Gaulle
F-92800 Puteaux
Francuska
Tél: +33 (0)1 47 73 64 58

Malta

Orphan Europe SARL
Immeuble “Le Wilson”
70, avenue du Général de Gaulle
F-92800 Puteaux
Franza
Tel: +33 1 47 73 64 58

Nederland

Orphan Europe Benelux
Koning Albert I Iaan 48 bus 3
BE-1780 Wemmel (Brussels)
België
Tel: +32 2 46101 36

Norge

Orphan Europe AB
Isafjordsgatan 30C, plan 3
S-164 40 Kista
Sverige
Tlf : +46 8 545 80 230

Österreich

Orphan Europe (Germany) GmbH
Eberhard-Finckh-Straße 55
D-89075 Ulm
Deutschland
Tel: +49 731 140 554 0

Polska

Orphan Europe (Germany) GmbH
Eberhard-Finckh-Straße 55
D-89075 Ulm
Niemcy
Tel: +49 731 140 554 0

Portugal

Orphan Europe, S.L.
C/ Isla de la Palma, 37, 2^a planta
E-28700 San Sebastián de los Reyes, Madrid
Espanha
Tel: +34 91 659 28 90

România

Orphan Europe (Germany) GmbH
Eberhard-Finckh-Straße 55
D-89075 Ulm
Germania
Tel: +49 731 140 554 0

Ireland

Orphan Europe (UK) Ltd.
Isis House, 43 Station road
Henley-on-Thames
Oxfordshire RG9 1AT – UK
United Kingdom
Tel: +44 1491 414333

Ísland

Orphan Europe AB
Isafjordsgatan 30C, plan 3
S-164 40 Kista
Svíþjóð
Simi:+46 8 545 80 230

Italia

Orphan Europe (Italy) Srl
Via Marostica, 1
I-20146 Milano
Tel: +39 02 487 87 173

Κύπρος

Orphan Europe SARL
Immeuble “Le Wilson”
70, avenue du Général de Gaulle
F – 92800 Puteaux
Γαλλία
Τηλ : +33 1 47 73 64 58

Latvija

Orphan Europe AB
Isafjordsgatan 30C, plan 3
S-164 40 Kista
Zviedrija
Tel: + 46 8 545 80 230

Slovenija

Orphan Europe (Germany) GmbH
Eberhard-Finckh-Straße 55
D-89075 Ulm
Nemčija
Tel: +49 731 140 554 0

Slovenská republika

Orphan Europe (Germany) GmbH
Eberhard-Finckh-Straße 55
D-89075 Ulm
Nemecko
Tel: +49 731 140 554 0

Suomi/Finland

Orphan Europe AB
Isafjordsgatan 30C, plan 3
S-164 40 Kista
Sverige
Puh/Tel : +46 8 545 80 230

Sverige

Orphan Europe AB
Isafjordsgatan 30C, plan 3
S-164 40 Kista
Tel : +46 8 545 80 230

United Kingdom

Orphan Europe (UK) Ltd.
Isis House, 43 Station road
Henley-on-Thames
Oxfordshire RG9 1AT - UK
Tel: +44 (0)1491 414333

Dette pakningsvedlegget ble sist godkjent

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency, EMEA) <http://www.emea.europa.eu/>.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

I likhet med alle parenterale preparater, skal ampullene med Pedeia inspiseres visuelt med hensyn på partikler før bruk. Kontrollér også at beholderen er uskadd. Ampullene er kun ment for engangsbruk, og ubrukt oppløsning skal kastes.

Dosering og administrasjonsmåte (se også pkt. 3)

Kun til intravenøs bruk. Behandling med Pedeia skal kun skje i neonatal intensivavdeling under tilsyn av erfaren neonatolog.

En behandlingskur er definert som tre intravenøse doser med Pedeia gitt med 24 timers intervaller.

Ibuprofendosen justeres i henhold til kroppsvekt:

- Første injeksjon: 10 mg/kg

- Andre og tredje injeksjon: 5 mg/kg

Dersom *ductus arteriosus* ikke lukkes 48 timer etter siste injeksjon eller dersom den åpnes på nytt, kan en ny kur på tre doser (som ovenfor) gis.

Dersom tilstanden ikke endres etter andre behandlingskur, kan kirurgi være påkrevd.

Dersom anuri eller manifest oliguri inntreffer etter første eller andre dose, bør ikke neste dose gis før urinutskillelsen er normalisert.

Administrasjonsmåte:

Pedea bør administreres som en kort infusjon over 15 minutter, fortrinnsvis uforynnnet. En infusjonspumpe kan benyttes for å lette administreringen.

Om nødvendig kan injeksjonsvolumet tilpasses med enten 9 mg/ml natriumkloridoppløsning (0,9 %) til injeksjon eller 50 mg/ml glukoseoppløsning (5 %) til injeksjon. Ubrukt oppløsning skal kastes.

Totalt volum injisert oppløsning til premature nyfødte bør tas med i beregningen av totalt daglig væskevolum administrert. Et maksimalt volum på 80 ml/kg/døgn det første levedøgnet bør ikke overskrides. Dette kan økes gradvis de påfølgende én til to uker (ca. 20 mg/kg fødselsvekt/døgn) opp til et maksimalt volum på 180 ml/kg fødselsvekt/døgn.

Uforlikeligheter

Klorhexidin må ikke benyttes for å desinfisere ampulletoppen fordi stoffet ikke er kompatibelt med Pedea-løsningen. For desinfeksjon av ampullen før bruk anbefales derfor bruk av 60% etanol eller 70% isopropylalkohol.

For å unngå enhver interaksjon med Pedea-løsningen i forbindelse med desinfeksjon av ampulletoppen, må ampullen være fullstendig tørr før den åpnes.

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler enn 9 mg/ml natriumkloridoppløsning (0,9 %) til injeksjon eller 50 mg/ml glukoseoppløsning (5 %) til injeksjon.

For å unngå store variasjoner i pH på grunn av tilstedeværelse av sure legemidler i infusjonsslangen, skal denne skylles med 1,5-2 ml 9 mg/ml (9 %) natriumklorid- eller 50 mg/ml (5 %) glukoseinjeksjonsoppløsning både før og etter administrasjon av Pedea.