

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Pedea 5 mg/ml injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ml sisältää 5 mg ibuprofeenia.

Yksi 2 ml ampulli sisältää 10 mg ibuprofeenia.

Apuaineet: Yksi ml sisältää 7,5 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.

Kirkas, väri värittömästä hieman kellertävään.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Hemodynaamisesti merkittävän avoimen valtimotiehyen (patent *ductus arteriosus*) hoitoon ennenaikaisesti vastasyntyneille vauvoille, jotka ovat syntyneet ennen 34. raskausviikkoa.

4.2 Annostus ja antotapa

Pedea-hoitoa tulee käyttää vain vastasyntyneiden tehohoitoyksikössä kokeneen neonatologin valvonnassa.

Annostus

Hoito käsittää kolme laskimonsisäistä Pedea-injektiota 24 tunnin välein annettuna. Ensimmäinen injektio tulee antaa elämän ensimmäisten 6 tunnin jälkeen.

Ibuprofeeni annostellaan painon mukaan seuraavasti:

- ensimmäinen injektio: 10 mg/kg,

- toinen ja kolmas injektio: 5 mg/kg.

Mikäli ensimmäisen tai toisen annoksen jälkeen ilmenee anuriaa tai selvää oliguriaa, tulee seuraavasta annoksesta pidättäytyä, kunnes virtsan erityksen palautuu normaalille tasolle.

Mikäli avoin valtimotiehyt ei sulkeudu 48 tunnin kuluttua viimeisen injektion antamisen jälkeen tai mikäli se avautuu uudelleen, voidaan antaa toinen kolmen annoksen sarja kuten yllä.

Mikäli tilanne on muuttumaton toisen hoitokuurin jälkeen, saattaa avoimen valtimotiehyen leikkaus olla tällöin välttämätön.

Antotapa

Vain laskimonsisäinen annostus.

Pedea tulee antaa lyhytkestoisena infuusiona 15 minuutin aikana, mieluummin laimentamattomana.

Mikäli on välttämätöntä, voi injisoitavaa määrää muuttaa joko natriumkloridi [9 mg/ml (0,9%)]-injektionesteellä (liuoksella) tai glukoosi [50 mg/ml (5%)] – injektionesteellä (liuoksella).

Käyttämätön liuos tulee hävittää. Lopullisessa injektioitavassa liuosmäärässä tulee ottaa huomioon päivittäin annettava kokonaisnestemäärä.

4.3 Vasta-aiheet

Pedea on vasta-aiheinen vastasyntyneille, joilla on:

- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille;
- hengenvaarallinen infektio;
- verenvuoto, erityisesti kallonsisäinen tai ruoansulatuskanavan verenvuoto;
- trombosytopenia tai hyytymishäiriö;
- merkittävästi heikentynyt munuaistoiminta;
- synnynnäinen sydänsairaus, jossa avoin valtimotiehyt on välttämätöntä riittävälle keuhko- ja yleisverenkierrolle (esim. keuhkovaltimoahtaus, vaikea Fallot'n tetralogia, vaikea aortan koarktaatio);
- todettu tai epäilty nekrotisoiva enterokoliitti

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Riittävä kaikukardiografinen tutkimus tulee olla tehty ennen Pedeaa-hoidon aloittamista, jotta saadaan selville hemodynaamisesti merkittävä avoin valtimotiehyt ja voidaan poissulkea pulmonaalihypertensio ja avointa valtimotiehyttä vaativa (duktusriippuvainen) synnynnäinen sydänsairaus.

Pedeaa ei pidä käyttää ennaltaehkäisevästi millään gestatioiällä (ks. kohdat 4.8 ja 5.1), koska sen ennaltaehkäisevään käyttöön alle 28. raskausviikolla syntyneillä kolmen ensimmäisen elinpäivän aikana (alkaen 6 tuntia syntymästä) on yhdistetty lisääntyneitä keuhko- ja munuaisperäisiä haittatapahtumia. Erityisesti pulmonaalihypertensioon liittyvää vaikeaa hypoksemiaa raportoitiin kolmella vauvalla tunnin sisällä ensimmäisen infuusion annosta. Hypoksemiaa korjautui 30 minuutissa typpioksidi-inhalaatiohoidon alkamisen jälkeen. Jos hypoksemiaa ilmenee Pedeaa-infuusion aikana tai sen jälkeen, keuhkovaltimopainetta on seurattava huolellisesti.

Koska ibuprofeenin on todettu syrjäyttävän bilirubiinia albumiinin sitoutumiskohdasta *in vitro*, voi ennen aikaisen vastasyntyneen vauvan kernikteruksen vaaraa lisääntyä (ks. kohta 5.2). Täten ibuprofeenia ei pidä käyttää vauvoilla, joilla on merkittävästi suurentunut bilirubiinipitoisuus.

Koska ibuprofeeni on tulehduskipulääke (NSAID), se saattaa peittää yleiset infektiolle tyypilliset merkit ja oireet. Pedeaa tulee taten käyttää harkiten infektion aikana (ks. myös kohta 4.3).

Pedeaa tulee annostella varovasti, jotta vältetään ekstravasaatio ja mahdollinen kudosaärsytys sen seurauksena.

Koska ibuprofeeni saattaa estää verihituleiden aggregaatiota, ennen aikaisia vastasyntyneitä tulee tarkkailla verenvuodon varalta.

Koska ibuprofeeni saattaa vähentää aminoglykosidien puhdistumaa, suositellaan niiden seerumpitoisuuksien tiheää tarkkailua ibuprofeenin samanaikaisen annostelun aikana.

Huolellista munuaisten ja ruoansulatuskanavan toiminnan tarkkailua suositellaan.

Alle 27. raskausviikolla ennen aikaisesti syntyneiden vauvojen valtimotiehyeen sulkeutumistaipumus (33 - 50 %) osoittautui vähäiseksi suositellulla annoshoido-ohjeella (ks. kohta 5.1).

Tämä lääkevalmiste sisältää vähemmän kuin 1 mmol natriumia (15 mg) 2 millilitrassa eli se on pohjimmiltaan ”natriumvapaa”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Seuraavien lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö Pedeaa kanssa ei ole suositeltavaa:

- diureetit: ibuprofeeni saattaa vähentää diureettien vaikutusta; diureetit saattavat lisätä tulehduskipulääkkeiden nefrotoksisuutta nestehukasta kärsivillä potilailla.

- antikoagulantit: ibuprofeeni saattaa lisätä antikoagulanttien vaikutusta ja lisätä verenvuodon vaaraa.
- kortikosteroidit: ibuprofeeni saattaa lisätä ruoansulatuskanavan verenvuotovaaraa.
- typpioksidi: koska molemmat lääkeaineet estävät verihituleiden toimintaa, saattaa niiden yhdistäminen teoriassa kasvattaa verenvuotovaaraa.
- muut tulehduskipulääkkeet: useamman kuin yhden tulehduskipulääkkeen samanaikaista käyttöä pitäisi välttää kasvavan haittavaikutusvaaran vuoksi.
- aminoglykosidit: koska ibuprofeeni saattaa vähentää aminoglykosidien puhdistumaa, saattaa niiden samanaikainen annostelu lisätä munuais- ja ototoksisuuden riskiä (ks. kohta 4.4).

4.6 Raskaus ja imetys

Ei oleellinen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ei oleellinen.

4.8 Haittavaikutukset

Tällä hetkellä tietoa on saatavilla noin 1,000 ennenaikaisesti syntyneestä vauvasta. Tieto perustuu kirjallisuuteen ibuprofeenistä ja tehtyihin kliinisiin tutkimuksiin Pedeo-hoidolla. On vaikea arvioida raportoitujen haittatapahtumien syy-yhteyksiä ennenaikaisesti syntyneillä vauvoilla, koska nämä saattavat liittyä yhtä hyvin avoimen valtimotiehyeen hemodynaamisiin vaikutuksiin kuin ibuprofeenin välittömiin vaikutuksiin

Alla on merkitty raportoidut haittavaikutukset, elinjärjestelmien ja esiintymistiheyksien mukaan. Esiintymistiheys määräytyy seuraavasti: erittäin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $<1/10$) ja melko harvinainen ($\geq 1/1,000$, $<1/100$).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Veren ja imunestejärjestelmän häiriöt	<i>Erittäin yleinen:</i> Trombosytopenia, Neutropenia
Hermoston häiriöt	<i>Yleinen:</i> Intraventrikulaarinen verenvuoto, Periventrikulaarinen leukomalasia
Hengityselin-, rintakehä- ja välikarsinahäiriöt	<i>Erittäin yleinen:</i> Bronkopulmonaalinen dysplasia* <i>Yleinen:</i> Keuhkoverenvuoto <i>Melko harvinainen:</i> Hypoksemia*
Ruoansulatuskanavan häiriöt	<i>Yleinen:</i> Nekrotisoiva enterokoliitti, Intestinaalinen perforaatio <i>Melko harvinainen:</i> Gastrointestinaalinen verenvuoto
Munuais- ja virtsatiehäiriöt	<i>Yleinen:</i> Oliguria, Nesteretentio, Hematuria <i>Melko harvinainen:</i> Äkillinen munuaisten vajaatoiminta
Tutkimukset	<i>Erittäin yleinen:</i> Veren kreatiniinipitoisuuden kohoaminen, Veren natriumtason lasku
* Ks. alla	

Eräässä kliinisessä hoito-tutkimuksessa, johon kuului 175 ennenaikaista ennen 35. raskausviikkoa syntyneitä vauvaa, 36. viikon ikäisen vastasyntyneen bronkopulmonaalisen dysplasian ilmaantuvuus oli indometasiinilla 13/81 (16%) ja ibuprofeenilla 23/94 (24%).

Eräässä kliinisessä tutkimuksessa, jossa ibuprofeenia annettiin ennaltaehkäisevänä elämän ensimmäisten kuuden tunnin aikana, kohonneeseen keuhkovaltimopaineeseen liittyvää vaikeaa hypoksemiaa raportoitiin kolmella vastasyntyneellä alle 28 raskausviikon ikäisellä vauvalla. Vaikea hypoksemia ilmaantui tunnin sisällä ensimmäisen infuusion jälkeen ja korjautui 30 minuutissa

typpioksidi-inhalaation jälkeen. Markkinoille tulon jälkeen on myös raportoitu pulmonaalihypertensiosta, jota ilmeni, kun Pedea annettiin vastasyntyneille keskosille hoitotilanteessa.

4.9 Yliannostus

Laskimonsisäiseen ibuprofeeniin liittyviä yliannostustapauksia ei ole raportoitu ennenaikaisilla vastasyntyneillä vauvoilla.

Yliannostustapauksia on kuitenkin kuvattu vauvoilla ja lapsilla ibuprofeenin oraalisen käytön yhteydessä. Keskushermoston lamaa, kouristuksia, ruoansulatuskanavan häiriöitä, bradykardiaa, hypotensiota, apneaa, poikkeavaa munuaistoimintaa ja hematuriaa on havaittu. Suuren yliannostuksen (> 1000 mg/kg) on raportoitu aiheuttavan tajuttomuutta, metabolista asidoosia ja tilapäistä munuaisten vajaatoimintaa. Kaikki potilaat paranivat tavanomaisella hoidolla. Vain yksi rekisteröity kuolemantapaus on julkaistu: 16 kuukauden ikäiselle lapselle kehittyi apnea ja kouristuskohtaus ja kohtalokas aspiraatiopneumonia 469 mg/kg yliannostuksen jälkeen.

Ibuprofeenin yliannostuksen hoito on ensisijaisesti oireenmukaista.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: muut sydän- ja verisuonivalmisteet, ATC koodi: C01 EB16

Ibuprofeeni on tulehduskipulääke (NSAID), jolla on anti-inflammatorista, analgeettista ja antipyreettistä vaikutusta. Ibuprofeeni on raseeminen seos S(+)- ja R(-)- enantiomeereja. *In vivo* ja *in vitro* tutkimukset osoittavat, että S(+)-isomeeri vastaa kliinisestä aktiivisuudesta. Ibuprofeeni on ei-selektiivinen syklo-oksigenaasin estäjä, joka vähentää prostaglandiinien synteesiä. Koska prostaglandiinit ovat osallisena valtimotiehyen avoimena pysymiseen syntymän jälkeen, prostaglandiineja vähentävän vaikutuksen uskotaan olevan ibuprofeenin toiminnan päämekanismi tässä indikaatiossa.

Pedean annos-vastetutkimuksessa, johon kuului 40 ennen aikaista vastasyntyntä vauvaa, valtimotiehyt sulkeutui 10-5-5 mg/kg annoskuurilla 75% (6/8) 27.-29. raskausviikolla syntyneillä ja 33% (2/6) 24.-26. raskausviikolla syntyneillä.

Pedean ennaltaehkäisevään käyttöön ennen aikaisesti ennen 28. raskausviikkoa syntyneillä kolmen ensimmäisen päivän aikana (alkaen 6 tuntia syntymästä) on yhdistetty kohonnut munuaisvaurioiden sekä keuhkoihin liittyvien häiritä tapahtumien kuten hypoksian, pulmonaalihypertension ja keuhkoverenvuodon ilmaantuvuus verrattuna hoidolliseen käyttöön. Sitä vastoin Pedean ennaltaehkäisevään käyttöön liittyi alhaisempi neonatalisen III-IV asteen kammionsisäisen aivoverenvuodon ja kirurgisten ligaatioiden ilmaantuvuus.

5.2 Farmakokinetiikka

Jakautuminen

Vaikka ennen aikaisesti syntyneiden populaatiossa esiintyy suuria eroavaisuuksia, huippupitoisuudet plasmassa ovat keskimäärin 35-40 mg/l niin 10 mg/kg:n aloitusannoksen kuin viimeisen ylläpitoannoksenkin jälkeen, riippumatta raskauden kestosta tai vastasyntyneen iästä. Jäännöspitoisuudet ovat keskimäärin 10-15 mg/l 24 tuntia viimeisen 5 mg/ml:n annoksen jälkeen. S-enantiomeerin plasmapitoisuudet ovat paljon korkeammat kuin R-enantiomeerin, mikä viittaa R-enantiomeerin nopeaan, samassa suhteessa aikuisillakin esiintyvään (noin 60%), kiraaliin inversioon R-muodosta S-muotoon.

Näennäinen jakaantumistilavuus on keskimäärin 200 ml/kg (62-350 ml/kg useiden tutkimusten mukaan). Keskeinen jakaantumistilavuus saattaa riippua tiehyeen tilasta ja laskea kun tiehyt sulkeutuu.

In vitro tutkimukset viittaavat siihen että, kuten muutkin tulehduskipulääkkeet (NSAID), ibuprofeeni sitoutuu hyvin plasman albumiiniin, vaikka tämä näyttääkin olevan huomattavasti alhaisempaa (95%) verrattuna aikuisten plasmaan (99%). Ibuprofeeni kilpailee bilirubiinin kanssa albumiiniin sitoutumisesta vastasyntyneiden vauvojen seerumissa, ja tämän seurauksena vapaan bilirubiinin osuus saattaa kasvaa suurilla ibuprofeinipitoisuuksilla.

Eliminaatio

Eliminaationopeus on huomattavasti hitaampi verrattuna vanhempiin lapsiin ja aikuisiin ja eliminaation puoliintumisajan arvioidaan olevan noin 30 tuntia (16-43). Molempien enantiomeerien puhdistumat kasvavat raskauden keston myötä, ainakin 24.- 28. viikon aikana.

PK/PD-suhde

Ibuprofeeni laskee merkittävästi plasman prostaglandiinien ja niiden metaboliittien, erityisesti PGE₂:n ja 6-keto-PGF-1-alfan pitoisuuksia ennenaikaisilla vastasyntyneillä. Alhaiset tasot pysyivät yllä 72 tuntia keskosilla, jotka saivat kolme ibuprofeeniannosta, kun taas myöhempää tasoja nousua havaittiin 72 tunnin kuluttua yhden ibuprofeeniannoksen jälkeen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Tämän valmisteyhteenvedon sisältämän tiedon lisäksi muun prekliinisen tiedon ei ole katsottu olevan oleellista kliinisen käytön turvallisuuden kannalta. Lukuunottamatta akuuttia toksisuustutkimusta, muita tutkimuksia ei ole suoritettu Pedeaalla nuorille eläimille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

trometamoli,
natriumkloridi,
natriumhydroksidi (pH:n säätöön),
kloorivetyhappo 25 % (pH:n säätöön),
injektionesteisiin käytettävä vesi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa lukuunottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

Pedea-liuos ei saa olla kosketuksissa minkään happaman liuoksen kanssa, kuten tiettyjen antibioottien ja diureettien kanssa. Infuusiokanavan huuhtominen pitää suorittaa jokaisen tuotteen annon välissä. (ks. kohta 6.6).

6.3 Kesto aika

4 vuotta

Mahdollisen mikrobiologisen kontaminaation vuoksi tuote on käytettävä välittömästi ensimmäisen avaamisen jälkeen.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

2 ml liuosta värittömässä 1- tyypin lasiampullissa.
Pedeä toimitetaan neljän 2 ml ampullin pakkauksessa.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Kuten kaikki parenteraaliset tuotteet, Pedeä-ampullit on tarkistettava visuaalisesti kiinteiden aineosien ja pakkauksen eheyden vuoksi ennen käyttöä. Ampullit on tarkoitettu vain yksittäiseen käyttöön ja kaikki käyttämätön valmiste on hävitettävä.

Klooriheksidiiniä ei saa käyttää ampullin kaulan desinfiointiin, sillä se ei ole yhteensopiva Pedeä-liuoksen kanssa. Ampullin aseptisen tilan varmistamiseksi ennen käyttöä suositellaan sen takia käytettäväksi 60-prosenttista etanolia tai 70-prosenttista isopropyylialkoholia. Kun ampullin kaula desinfioidaan antiseptisellä aineella, tulee ampullin ennen avaamista olla täysin kuiva antiseptisen aineen ja Pedeä-liuoksen välisen interaktion välttämiseksi.

Vauvalle annettava vaadittava määrä pitäisi määrittää kehon painon mukaan ja se tulee injisoida laskimoon lyhyenä infuusiona 15 minuutin aikana, mieluiten laimentamattomana.

Käytä vain injektioon tarkoitettua natriumkloridi [9 mg/ml (0.9%)]-injektioestettä (liuosta) tai glukoosi [50 mg/ml (5%)] -liuosta injisoitavan määrän säätöön. Lopullisessa injisoitavassa liuosmäärässä tulee huomioida päivittäin annettava kokonaisnestemäärä. Ensimmäisen elinpäivän maksimimäärä (80 ml/kg/päivä) tulee tavallisesti ottaa huomioon; tätä pitäisi asteittain lisätä seuraavan 1-2 viikon aikana (noin 20ml/kg syntymäpaino/päivä) aina maksimimäärään (180 ml/kg syntymäpaino/päivä) asti.

Huuhto infuusiokanavaa 15 minuutin ajan ennen ja jälkeen Pedeä antamisen 1,5- 2 ml:lla joko natriumkloridi [9 mg/ml (0.9%)]-injektioestettä (liuosta) tai glukoosi [50 mg/ml (5%)]-injektioestettä (liuosta), jotta vältetään kosketus happamien liuosten kanssa. Ampullin avaamisen jälkeen kaikki käyttämätön valmiste on hävitettävä.

Mikrobiologisen säilyvyyden kannalta tuote pitää käyttää välittömästi.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/04/284/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 29 päivänä heinäkuuta 2004
Viimeisin uudistamispäivämäärä: 29 päivänä heinäkuuta 2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Tämän valmisteen yksityiskohtainen tieto on saatavilla Euroopan lääkeviraston (EMA) verkkosivuilla <http://www.ema.europa.eu>”

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

tai

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

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Myyntiluvan haltijan on toimitettava tätä valmistetta koskevat määräaikaiset turvallisuuskatsaukset niiden vaatimusten mukaisesti, jotka on esitetty unionin viitepäivien luettelossa (EURD-luettelo), josta säädetään direktiivin 2001/83/EY 107c artiklan 7 kohdassa ja joka julkaistaan Euroopan lääkealan verkkoportaalissa.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Ei sovelleta.

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SAURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSEN TEKSTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Pedea 5 mg/ml injektioneste, liuos
Ibuprofeeni

2. VAIKUTTAVA AINE

Yksi ml sisältää 5 mg ibuprofeenia.
Yksi 2 ml ampulli sisältää 10 mg ibuprofeenia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: trometamoli, natriumkloridi, natriumhydroksidi, kloorivetyhappo 25%, injektionesteisiin käytettävä vesi

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos
4 x 2 ml ampulli

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Laskimoon lyhytkestoisena infuusiona.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS, JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt.viim. {kk/vvvv}
Mikrobiologiselta kannalta tuote tulee käyttää välittömästi.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN
TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI,
JOS TARPEEN**

Ampullin avaamisen jälkeen kaikki käyttämätön valmiste on hävitettävä.
Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/04/284/001

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT:
LASIAMPULLIN ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Pedea 5 mg/ml injektioneste
Ibuprofeeni
i.v.

2. ANTOTAPA

Ks. pakkausseloste

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Erä

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖNÄ

10 mg / 2 ml

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

PAKKAUSSELOSTE

Pedea 5 mg/ml injektioneste, liuos Ibuprofeeni

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin vauvallesi annetaan tätä lääkettä.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vauvallesi henkilökohtaisesti. Älä anna sitä muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heidän oireensa olisivat samat kuin vauvasi.
- Jos jokin haittavaikutuksista on vakava, tai jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, kerro niistä vauvasi lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle.

Tässä pakkausselosteessa esitetään:

1. Mitä Pedea on ja mihin sitä käytetään
2. Ennen kuin vauvallesi annetaan Pedea
3. Miten Pedea käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Pedean säilyttäminen
6. Muuta tietoa

1. MITÄ PEDEA ON JA MIHIN SITÄ KÄYTETÄÄN

Vauvan ei tarvitse käyttää keuhkojaan ollessaan äitinsä kohdussa. Syntymättömällä vauvalla on sydämen lähellä verisuoni, jonka avulla vauvan veri ohittaa keuhkot ja kiertää muualle elimistöön. Tätä verisuonta kutsutaan *valtimotiehyeksi (ductus arteriosus)*.

Kun vauva syntyy ja alkaa käyttää omia keuhkojaan, tämä valtimotiehyt normaalisti sulkeutuu. Joissain tapauksissa näin ei kuitenkaan tapahdu. Tällaisen tilan lääketieteellinen nimi on 'avoimien valtimotiehyt'. Tämä saattaa aiheuttaa sydänongelmia vauvallesi. Tällainen tila on paljon yleisempi ennenaikaisilla vastasyntyneillä kuin täysiaikaisilla vastasyntyneillä vauvoilla. Pedea voi vauvallesi annettuna auttaa avoimen valtimotiehyen sulkeutumisessa.

Pedean vaikuttava aine on ibuprofeeni. Pedea sulkee avoimen valtimotiehyen estämällä prostaglandiinien tuotantoa. Prostaglandiinit ovat kehon luonnollisia yhdisteitä ja pitävät valtimotiehyen avoimena.

2. ENNEN KUIN VAUVALLESI ANNETAAN PEDEAA

Pedea annetaan lapsellesi vain erityisessä vastasyntyneiden tehohoitoyksikössä kokeneen terveydenhuollon ammattilaisen toimesta.

Älä käytä Pedea

- jos vauvasi on allerginen (yliherkkä) ibuprofeenille tai Pedean jollekin muulle aineelle;
- jos vauvallasi on hengenvaarallinen infektio, jota ei ole hoidettu;
- jos vauvallasi on verenvuotoa, erityisesti jos verenvuoto on kallonsisäistä tai suolistoverenvuotoa;
- jos vauvasi verihiutaleiden määrä on pienentynyt (trombosytopenia) tai hänellä on muita ongelmia veren hyytymisessä;
- jos vauvallasi on munuaisongelmia;
- jos vauvallasi on muita sydänongelmia, jotka vaativat valtimotiehyen pysymisen avoimena riittävän verenkierron ylläpitämiseksi;
- jos vauvallasi on tai epäillään olevan tiettyjä suolisto-ongelmia (tila, jota kutsutaan nekrotisoivaksi suolitulehdukseksi).

Ole erityisen varovainen Pedean suhteen

- Ennen Pedea-hoitoa vauvasi sydän tutkitaan, jotta varmistetaan että *valtimotiehyt* on avoin.
- Pedea ei tule antaa elämän ensimmäisinä kuutena tuntina.
- jos vauvasi epäillänsä maksasairautta, sisältäen merkkejä ja oireita ihon ja silmien keltaisuudesta.
- jos vauvasi kärsii jo infektiosta, jota parhaillaan hoidetaan, Pedea-hoito aloitetaan vasta kun lääkäri on ottanut tarkkaan huomioon vauvasi tilan.
- Terveystieteiden ammattilaisen tulee varovaisuutta noudattaen antaa Pedea vauvallesi, jotta vältetään ihon ja ympäröivien kudosten vaurioilta.
- Ibuprofeeni saattaa heikentää vauvasi veren hyytymistä. Vauvasi tulee tarkkailla pitkittyneen verenvuodon varalta.
- Vauvallesi saattaa kehittyä verenvuotoa suolistosta ja munuaisista. Jotta tämä huomattaisiin, vauvasi ulosteet ja virtsa saatetaan tutkia, jotta nähdään onko niissä verta.
- Pedea saattaa vähentää vauvasi virtsaneritystä. Jos tämä on merkittävää, vauvasi hoito saatetaan keskeyttää kunnes virtsan määrä palautuu normaaliksi.
- Pedean teho saattaa olla tavallista heikompi hyvin ennenaikaisesti, alle 27. raskausviikolla syntyneillä vauvoilla.

Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos vauvasi parhaillaan käyttää tai on äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

Tietyt lääkkeet yhdessä Pedean kanssa annettuina saattavat aiheuttaa sivuvaikutuksia. Nämä on esitetty yksityiskohtaisesti alla:

- Vauvasi saattaa olla virtsaneritysvaikeuksia ja hänelle on ehkä määrätty nesteentorjotuslääkkeitä. Ibuprofeeni saattaa heikentää näiden lääkkeiden vaikutusta.
- Vauvallesi saatetaan antaa antikoagulantteja (veren hyytymistä ehkäiseviä lääkkeitä). Ibuprofeeni saattaa lisätä näiden valmisteiden hyytymistä ehkäisevää vaikutusta.
- Vauvallesi saatetaan antaa typpioksidia parantamaan veren hapettumista. Ibuprofeeni voi lisätä verenvuotovaaraa.
- Vauvallesi saatetaan antaa kortikosteroideja ennaltaehkäisemään tulehduksia. Ibuprofeeni voi lisätä verenvuodon vaaraa mahalaukussa ja suolistossa.
- Vauvallesi saatetaan antaa aminosideja (antibioottien yksi laji) infektion hoitoon. Ibuprofeeni saattaa lisätä veripitoisuuksia ja siten lisätä munuais- ja (sisäkorva- eli) ototoksisuuden riskiä.

Tärkeää tietoa Pedean sisältämistä aineista

Tämä lääkevalmiste sisältää vähemmän kuin 1 mmol natriumia (15 mg) 2 millilitrassa eli se on pohjimmiltaan ”natriumvapaa”.

3. MITEN PEDEAA KÄYTETÄÄN

Ainoastaan pätevä terveydenhuollon ammattilainen saa antaa Pedea vauvallesi vastasyntyneiden tehohoitoyksikössä.

Hoitokuuri käsittää kolme laskimonsisäistä Pedea-injektiota 24 tunnin välein annettuina. Annettava annos lasketaan vauvasi painon mukaan. Ensimmäinen annos on 10 mg/kg ja toinen ja kolmas annos on 5 mg/kg.

Näin laskettu määrä annetaan infuusiona laskimoon 15 minuutin aikana.

Jos *valtimotiehyt* ei ole sulkeutunut tai avautuu uudelleen ensimmäisen hoitokuurin jälkeen, vauvasi lääkäri saattaa määrätä toisen hoitokuurin.

Jos *valtimotiehyt* ei ole edelleenkaan sulkeutunut toisen hoitokuurin jälkeen, saatetaan leikkausta ehdottaa.

4. MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET

Kuten kaikki lääkkeet, Pedeakin voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Niitä on kuitenkin vaikea erottaa ennenaikaisesti syntyneillä vauvoilla usein esiintyvistä komplikaatioista ja sairauden aiheuttamista komplikaatioista.

Mahdollisten alla listattujen haittavaikutusten yleisyys on määritetty seuraavalla tavalla:

Hyvin yleiset (esiintyy useammin kuin 1 potilaalla 10:stä)

Yleiset (esiintyy 1 - 10 potilaalla 100:sta)

Melko harvinaiset (esiintyy 1 - 10 potilaalla 1000:sta)

Hyvin harvinaiset (esiintyy harvemmin kuin 1 potilaalla 10 000:sta)

Ei tietoa (yleisyyttä ei voida määrittää saatavilla olevasta tiedosta)

Hyvin yleiset:

- Verihiutaleiden määrän pieneneminen veressä (trombosytopenia),
- Valkosolujen, ns. neutrofiilien määrän pieneneminen (neutropenia),
- Veren kreatiniinitason nousu,
- Veren natriumtason lasku,
- Hengitysvaikeudet (bronkopulmonaalinen dysplasia)

Yleiset:

- Kallonsisäinen verenvuoto (aivokammionsisäinen verenvuoto) ja aivovaurio (periventrikulaarinen leukomalasia),
- Keuhkoverenvuoto,
- Suolen puhkeaminen ja suolikudoksen vaurio (nekrotisoiva enterokoliitti)
- Pientynyt erittyvän virtsan määrä, verivirtsaisuus, nesteen kerääntyminen elimistöön

Melko harvinaiset:

- Äkillinen munuaisten vajaatoiminta,
- Suolistoverenvuoto,
- Valtimoveren normaalia alhaisempi happipitoisuus (hypoksemia).

Jos jokin haittavaikutuksista on vakava, tai jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, kerro niistä vauvasi lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle.

5. PEDEAN SÄILYTTÄMINEN

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä Pedea pakkauksessa ja etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen Käyt.viim. jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita

Pedea tulee käyttää välittömästi avaamisen jälkeen.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. MUUTA TIETOA

Mitä Pedea sisältää

- Vaikuttava aine on ibuprofeeni. Yksi millilitra valmistetta sisältää 5 mg ibuprofeenia. Yksi 2 ml ampulli sisältää 10 mg ibuprofeenia.
- Muut aineet ovat trometamoli, natriumkloridi, natriumhydroksidi (pH:n säätöön), kloorivetyhappo 25 % (pH:n säätöön) ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Pedean kuvaus ja pakkauskoko

Pedea 5mg/ml injektioneste, liuos on kirkas, väritön tai hieman kellertävä liuos.

Pedea 5mg/ml injektioneste, liuos on 4 x 2 ml ampullin pakkauksessa.

Myyntiluvan haltija

Orphan Europe SARL
Immeuble “Le Wilson”
70, avenue du Général de Gaulle
F-92800 Puteaux
Ranska

Valmistaja

Orphan Europe SARL
Immeuble “Le Wilson”
70, avenue du Général de Gaulle
F-92800 Puteaux-
Ranska

tai

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

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

Tämä pakkausseloste on hyväksytty viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston (EMA) kotisivuilta
<http://www.ema.europa.eu>

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

Kuten kaikki parenteraaliset tuotteet, Pedeo-ampullit on tarkistettava visuaalisesti kiinteiden ainesosien ja pakkauksen eheyden vuoksi ennen käyttöä. Ampullit on tarkoitettu vain yksittäiseen käyttöön ja kaikki käyttämätön valmiste on hävitettävä.

Annostus ja antotapa (ks. myös kohta 3)

Vain laskimonsisäiseen käyttöön. Pedeo-hoidon tulee tapahtua vain vastasyntyneiden vauvojen tehohoitoyksikössä kokeneen neonatologin valvonnassa. Hoito käsittää kolme laskimonsisäistä Pedeo-annosta 24 tunnin välein annettuna. Ibuprofeeni annostellaan painon mukaan seuraavasti:

- ensimmäinen injektio: 10 mg/kg,
- toinen ja kolmas injektio: 5 mg/kg.

Mikäli valtimotiehyt ei sulkeudu 48 tunnin kuluttua viimeisen injektion antamisen jälkeen tai mikäli tämä avautuu uudelleen, voidaan toinen edellä mainitun kolmen annoksen sarja antaa. Mikäli tilanne on muuttumaton toisen hoitokuurin jälkeen, saattaa PDA-leikkaus olla tällöin välttämätön. Mikäli ensimmäisen tai toisen annoksen jälkeen ilmenee anuriaa tai selvää oliguriaa, tulee seuraavasta annoksesta pidättäytyä, kunnes virtsaneritys palautuu normaalille tasolle.

Antotapa:

Pedea tulee antaa lyhytkestoisena infuusiona 15 minuutin aikana mieluiten laimentamattomana.

Annostuksen helpottamiseksi voidaan käyttää infuusiopumppua.

Mikäli on välttämätöntä, voi injisoitavaa määrää muuttaa joko natriumkloridi [9 mg/ml (0,9%)]-injektionesteellä (liuoksella) tai glukoosi [50 mg/ml (5%)] –injektionesteellä (liuoksella).

Käyttämätön liuos tulee hävittää. Lopullisessa injisoitavassa liuosmäärässä tulee ottaa huomioon päivittäin annettava kokonaisnestemäärä. Ensimmäisen elinpäivän maksimimäärä (80 ml/kg/päivä) tulee tavallisesti ottaa huomioon; tätä pitäisi asteittain lisätä seuraavan 1-2 viikon aikana (noin 20ml/kg syntymäpaino/päivä) aina maksimimäärään (180 ml/kg syntymäpaino/päivä) asti.

Yhteensopimattomuudet

Klooriheksidiinia ei saa käyttää ampullin kaulan desinfioimiseen, sillä se ei ole yhteensopiva Pedea-liuoksen kanssa. Ampullin aseptisen tilan varmistamiseksi ennen käyttöä suositellaan sen takia käytettäväksi 60-prosenttista etanolia tai 70-prosenttista isopropyylialkoholia.

Kun ampullin kaula desinfioidaan antiseptisellä aineella, tulee ampullin ennen avaamista olla täysin kuiva antiseptisen aineen ja Pedea-liuoksen välisen interaktion välttämiseksi.

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa lukuunottamatta natriumkloridi [9 mg/ml (0,9%)]-injektionestettä (liuosta) ja glukoosi [50 mg/ml (5%)]-liuosta. Jotta välttyään infuusiokanavaan mahdollisesti jääneiden happamien lääkeaineiden aiheuttamilta merkittäviltä pH:n muutoksilta, tulee infuusiokanava huuhtoa ennen ja jälkeen Pedean antamisen 1,5-2 ml:lla natriumkloridi [9 mg/ml (0,9%)]-injektionestettä (liuosta) tai glukoosi [50 mg/ml (5%)] –liuosta käyttäen.