

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 erityspalautuu 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 injektoitavassa 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 Pedea-hoidon aloittamista, jotta saadaan selville hemodynaamisesti merkittävä avoin valtimotiehyt ja voidaan poissulkea pulmonaalihypertensio ja avointa valtimotiehyttä vaativa (duktusriippuvainen) synnynnäinen sydänsairaus.

Pedea ei pidä käyttää ennaltaehkäisevästi millään gestaatioiällä (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. Hypoksemia korjautui 30 minuutissa typpioksidi-inhalaatiohoidon alkamisen jälkeen. Jos hypoksemiaa ilmenee Pedea-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. Pedea tulee täten käyttää harkiten infektion aikana (ks. myös kohta 4.3).

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

Koska ibuprofeeni saattaa estää verihiutaleiden 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.

Vaikeat ihoreaktiot

Vaikeita ihoreaktioita, myös kuolemaan johtaneita, kuten hilseilevä ihotulehdus, Stevens-Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi, on raportoitu harvoissa tapauksissa steroideihin kuulumattomien tulehduskipulääkkeiden käytön yhteydessä (ks. kohta 4.8). Näiden reaktioiden riski on suurimmillaan hoidon alkuvaiheessa; useimmissa tapauksissa reaktio ilmaantuu hoidon ensimmäisen kuukauden aikana. Akuutista yleistyneestä eksantematoottisesta pustuloosista (AGEP) on ilmoitettu ibuprofeenia sisältävien tuotteiden yhteydessä. Ibuprofeenin käyttö on lopetettava heti, jos potilaalla ilmenee vaikean ihoreaktion oireita, kuten ihottumaa, limakalvovaurioita tai muita merkkejä yliherkkyydestä.

Alle 27. raskausviikolla enneaikaisesti 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 Pedean kanssa ei ole suositeltavaa:

- diureetit: ibuprofeeni saattaa vähentää diureettien vaikutusta; diureetit saattavat lisätä tulehduskipulääkkeiden nefrotoksisuutta nestehukasta kärsivillä potilailla.
- antikoagulantit: ibuprofeeni saattaa lisätä anticoagulanttien vaikutusta ja lisätä verenvuodon vaaraa.
- kortikosteroidit: ibuprofeeni saattaa lisätä ruoansulatuskanavan verenvuotovaaraa.
- typpioksidi: koska molemmat lääkeaineet estävät verihiutaleiden 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 enneaikaisesti syntyneestä vauvasta. Tieto perustuu kirjallisuuteen ibuprofeenistä ja tehtyihin kliinisiin tutkimuksiin Pedeaa-hoidolla. On vaikea arvioida raportoitujen haittatapahtumien syy-yhteyksiä enneaikaisesti 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 <i>Tunteaton:</i> Mahalaukun perforaatio
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
Iho ja ihonalainen kudος	<i>Tuntematon:</i> Akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP)
* Ks. alla	

Eräässä kliinisessä hoito-tutkimuksessa, johon kuului 175 ennenäikaista ennen 35. raskausviikkoa syntyntä 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 typpioksidininhalaation jälkeen. Markkinoille tulon jälkeen on myös raportoitu pulmonaalihypertensiosta, jota ilmeni, kun Pedea annettiin vastasyntyneille keskosille hoitotilanteessa.

Epäilyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäilyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Laskimonsisäiseen ibuprofeeniin liittyviä yliannostustapauksia ei ole raportoitu ennenäikaisilla 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 ennenaikaista vastasyntynyttä 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 ennenaikaisesti ennen 28. raskausviikkoa syntyneillä kolmen ensimmäisen päivän aikana (alkaen 6 tuntia syntymästä) on yhdistetty kohonnut munuaisvaurioiden sekä keuhkoihin liittyvien haattatapahtumien kuten hypoksian, pulmonaalihypertension ja keuhkoverenvuodon ilmaantuvuus verrattuna hoidolliseen käyttöön. Sitä vastoin Pedean ennaltaehkäisevään käyttöön liittyi alhaisempi neonataalisen III-IV asteen kammionsisäisen aivoverenvuodon ja kirurgisten ligaatioiden ilmaantuvuus.

5.2 Farmakokinetiikka

Jakautuminen

Vaikka ennenaikaisesti 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 tiehyen 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 Pedealla 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 Kestoaika

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.

Pedea toimitetaan neljän 2 ml ampullin pakkauksessa.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

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

Klooriheksidiinia ei saa käyttää ampullin kaulan desinfiointiin, 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.

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%)]-injektionestettä (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 Pedean antamisen 1,5- 2 ml:lla joko natriumkloridi [9 mg/ml (0.9%)]-injektionestettä (liuosta) tai glukoosi [50 mg/ml (5%)]-injektionestettä (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

Recordati Rare Diseases
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

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

tai

Recordati Rare Diseases
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

Recordati Rare Diseases
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

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**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 'avoin *valtimotiehyt*'. Tämä saattaa aiheuttaa sydänongelmia vauvallesi. Tällainen tila on paljon yleisempi enneaikaisilla vastasyntyneillä kuin täysiaikaisilla vastasyntyneillä vauvoilla. Pedea voi vauvallesi annettuna auttaa avoimen valtimotiehyeen sulkeutumisessa.

Pedean vaikuttava aine on ibuprofeeni. Pedea sulkee avoimen valtimotiehyeen estämällä prostaglandiinien tuotantoa. Prostaglandiinit ovat kehon luonnollisia yhdisteitä ja pitävät valtimotiehyeen 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 verihutaleiden määrä on pienentynyt (trombosytopenia) tai hänellä on muita ongelmia veren hyytymisessä;
- jos vauvallasi on munuaisongelmia;
- jos vauvallasi on muita sydänongelmia, jotka vaativat valtimotiehyeen 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 vältytään 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.
- Vakavista ihoreaktioista on raportoitu Pedea -hoidon yhteydessä. Lopeta Pedea- valmisteen ottaminen ja hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon, jos sinulle tulee ihottuma, limakalvovaurioita, rakkuloita tai muita allergiaoireita, koska nämä voivat olla hyvin vakavan ihoreaktion ensimmäisiä oireita. Ks. kohta 4.

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) infektioiden 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, Pedeaakin 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)
- Pienentynyt erittyvän virtsan määrä, verivirtsaisuus, nesteen kerääntyminen elimistöön

Melko harvinaiset:

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

Tuntematon:

- Mahalaukun puhkeaminen.
- Punoittava, hilseilevä laajalle levinnyt ihottuma, johon liittyy ihonalaisia paukamia ja rakkuloita, pääasiassa ihopoimuissa, vartalossa ja yläraajoissa, sekä kuume hoidon alussa (akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi). Lopeta Pedea -valmisteen käyttö, jos saat tällaisia oireita, ja hakeudu heti hoitoon. Ks. myös kohta 2.

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

Recordati Rare Diseases

Immeuble "Le Wilson"

70, avenue du Général de Gaulle

F-92800 Puteaux

Ranska

Valmistaja

Recordati Rare Diseases

Immeuble "Le Wilson"

70, avenue du Général de Gaulle

F-92800 Puteaux-

Ranska

tai

Recordati Rare Diseases

Eco River Parc

30, rue des Peupliers

F-92000 Nanterre

Ranska

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

Belgique/België/Belgien

Recordati

Tél/Tel: +32 2 46101 36

Lietuva

Recordati AB.

Tel: + 46 8 545 80 230

Švedija

България

Recordati Rare Diseases

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

Франция

Luxembourg/Luxemburg

Recordati

Tél/Tel: +32 2 46101 36

Belgique/Belgien

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Recordati Rare Diseases

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Recordati AB.

Τηλ : +33 1 47 73 64 58
Γαλλία

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

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:

Pedeo 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 desinfiointiin, sillä se ei ole yhteensopiva Pedeo-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 Pedeo-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 vältetään 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.