

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

Pedea 5 mg/ml raztopina za injiciranje

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En ml raztopine vsebuje 5 mg ibuprofena.

Ena ampula z 2 mililitroma vsebuje 10 mg ibuprofena.

Pomožne snovi: en ml vsebuje 7,5 mg natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje

Prozorna, brezbarvna do nekoliko rumenkasta raztopina.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje hemodinamično pomembnega odprtega arterioznega duktusa (*ductus arteriosus*) pri nedonošenčkih z gestacijsko starostjo manj od 34 tednov.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Pedea se lahko izvaja le v neonatalnih intenzivnih enotah pod nadzorom izkušenega neonatologa.

#### Odmerjanje

Zdravljenje z zdravilom Pedea sestoji iz treh intravenskih injekcij, apliciranih v 24-urnih intervalih.

Prvo injekcijo moramo dati po prvih 6 urah življenja.

Odmerek ibuprofena se prilagaja glede na telesno maso:

-1. odmerek: 10 mg/kg

-2. in 3. odmerek: 5 mg/kg

Če se po prvem ali drugem odmerku pojavi anurija ali manifestna oligurija, ne smemo dati naslednjega odmerka, dokler se izločanje urina ne vrne na normalne vrednosti.

V primeru, da se *ductus arteriosus* ne zapre 48 ur po aplikaciji zadnjega odmerka ali pa se ponovno odpre, lahko zdravljenje z zdravilom Pedea, kot je opisano zgoraj, še enkrat ponovite.

V primeru neizboljšanja stanja po drugem zdravljenju bo verjetno potrebno kirurško zdravljenje odprtega duktusa arteriozusa.

#### Način uporabe:

Samo za intravensko uporabo.

Zdravilo Pedea morate dajati v kratkih 15-minutnih infuzijah, najbolje nerazredčeno. Če je potrebno, lahko prilagodite volumen z 0,9 % raztopino (9 mg/ml) natrijevega klorida za injiciranje ali 5 % raztopino (50 mg/ml) glukoze za injiciranje. Neuporabljeno raztopino zavrzite.

Celokupni injiciran volumen upoštevajte pri celokupnem dnevnem vnosu tekočin.

### 4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1;
- življenje ogrožujoče vnetje;
- aktivna krvavitev, še posebno intrakranialna ali gastrointestinalna krvavitev;
- trombocitopenija ali motnje strjevanja krvi;
- pomembno zmanjšana ledvična funkcija;
- prirojena srčna napaka, pri kateri je odprt *ductus arteriosus* nujen za zadosten pljučni ali sistemski pretok krvi (npr. pulmonalna atrezija, huda tetralogija Fallot, huda koarktacija aorte);
- znan nekrotizirajoči enterokolitis ali sum nanj.

### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pred zdravljenjem z zdravilom Pedea je potrebno opraviti ustrezno ehokardiografsko preiskavo za določitev hemodinamično pomembnega odprtega arterioznega duktusa in izključitev pljučne hipertenzije ali od duktusa odvisne prirojene srčne napake.

Zaradi povečanja pljučnih in ledvičnih neželenih učinkov pri profilaktični uporabi v prvih 3 dneh življenja (z začetkom 6 ur po rojstvu) pri nedonošenčkih, z gestacijsko starostjo manj kot 28 tednov, se zdravilo Pedea ne sme uporabljati profilaktično pri nobeni gestacijski starosti (glejte poglavji 4.8 in 5.1). Pri treh novorojenčkih se je v prvi uri po infuziji pojavila huda hipoksemija s pljučno hipertenzijo, ki pa se je izboljšala v 30 minutah po začetku inhalacije dušikovega(II) oksida. Če se med infundiranjem zdravila Pedea ali po njem pojavi hipoksemija, je treba skrbno nadzirati pljučni tlak.

Dokazano je, da ibuprofen v *in vitro* pogojih izpodriva bilirubin iz vezavnega mesta na albuminih, zato je pri nedonošenčkih povečana nevarnost bilirubinske encefalopatije (glejte poglavje 5.2). Zato ibuprofena ne smete uporabljati pri novorojenčkih z znatno zvišano koncentracijo bilirubina.

Kot nesteroidno protivnetno zdravilo (NSAID – non-steroidal anti-inflammatory drug) lahko ibuprofen zakrije običajne znake okužbe, zato zdravilo Pedea v prisotnosti okužbe uporabljajte previdno (glejte tudi poglavje 4.3).

Zdravilo Pedea v izogib ektravazacije in potencialnega posledičnega draženja tkiv aplicirajte previdno.

Ker ibuprofen zavira agregacijo trombocitov, je potrebno nedonošenčke nadzorovati glede znakov krvavitve.

Ker ibuprofen lahko zmanjša očistek aminoglikozidov, je takrat, ko jih dajete skupaj z ibuprofenom, priporočljiv natančen nadzor njihovih serumskih koncentracij.

Priporočljivo je nadzorovati ledvično in gastrointestinalno funkcijo.

Hude kožne reakcije

V zvezi z uporabo NSAID so zelo redko<sup>3</sup> poročali o resnih kožnih reakcijah, pri čemer so bile nekatere od njih smrtne, vključno z eksfoliativnim dermatitisom, StevensJohnsonovim sindromom in toksično epidermalno nekrolizo (glejte poglavje 4.8). Zdi se, da te reakcije bolnike najbolj ogrožajo v zgodnjem obdobju zdravljenja, saj se reakcija večinoma pojavi v prvem mesecu zdravljenja. V povezavi z zdravili, ki vsebujejo ibuprofen, so poročali o akutni generalizirani eksantemski pustulozi (AGEP) in reakciji na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (sindrom DRESS – drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms). Ibuprofen je treba ukiniti ob prvem pojavu znakov in simptomov hudih kožnih reakcij, kot so kožni izpuščaj in lezije na sluznicah, ali drugih znakov preobčutljivosti.

Pri nedonošenčkih z gestacijsko starostjo pod 27 tednov je pogostnost zapiranja duktusa arteriozusa (33 do 50 %) ob priporočeni shemi odmerjanja manjša (glej poglavje 5.1.).

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (15 mg) na 2 ml, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

#### 4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Sočasna uporaba zdravila Pedea ni priporočljiva z naslednjimi zdravili:

- diuretiki: ibuprofen lahko zmanjša učinek diuretikov; diuretiki lahko povečajo nevarnost nefrotoksičnosti NSAID pri dehidriranih bolnikih.
- antikoagulant: ibuprofen lahko poveča učinek antikoagulantov in poveča nevarnost krvavitev.
- kortikosteroidi: ibuprofen lahko poveča nevarnost krvavitev iz prebavil.
- dušikov(II) oksid: ker obe zdravili zavirata trombocitno funkcijo, lahko teoretično kombinacija zdravil poveča nevarnost krvavitve.
- druga NSAID: sočasno jemanje več NSAID ni priporočljivo zaradi povečane nevarnosti neželenih učinkov.
- aminoglikozidi: ker ibuprofen lahko zmanjša očistek aminoglikozidov, lahko njihovo sočasno dajanje zveča tveganje nefrotoksičnosti in ototoksičnosti (glejte poglavje 4.4).

#### 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Navedba smiselno ni potrebna.

#### 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Podatek ni potreben.

#### 4.8 Neželeni učinki

Trenutno so na voljo podatki o 1000 nedonošenčkih, tako iz literature o ibuprofenu kot iz kliničnih preskušanj z zdravilom Pedea. Vzročno povezanost poročenih neželenih učinkov je zaradi povezanosti le teh, tako s hemodinamičnimi posledicami odprtega duktusa arteriozusa kot direktnimi učinki ibuprofena, težko ocenjevati.

Neželeni učinki, o katerih so poročali, so navedeni spodaj po organskih sistemih in pogostnosti. Pogostnost je definirana kot: zelo pogosto ( $\geq 1/10$ ), pogosto ( $\geq 1/100, < 1/10$ ) in občasno ( $\geq 1/1000, < 1/100$ ). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

|                                                         |                                                                                                                                                            |
|---------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Bolezni krvi in limfatičnega sistema                    | <i>Zelo pogosto:</i> trombocitopenija, nevtropenija                                                                                                        |
| Bolezni živčevja                                        | <i>Pogosto:</i> intraventrikularna krvavitev, periventrikularna levkomalacija                                                                              |
| Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora | <i>Zelo pogosto:</i> bronhopulmonalna displazija<br><i>Pogosto:</i> krvavitev iz pljuč<br><i>Občasno:</i> hipoksemija                                      |
| Bolezni prebavil                                        | <i>Pogosto:</i> nekrotizirajoči enterokolitis, perforacija prebavil<br><i>Občasno:</i> krvavitev iz prebavil                                               |
| Bolezni sečil                                           | <i>Pogosto:</i> oligurija, retenca tekočin, hematurija<br><i>Občasno:</i> akutna odpoved ledvic                                                            |
| Preiskave                                               | <i>Zelo pogosto:</i> povišan kreatinin v krvi, znižan natrij v krvi<br><i>Neznana:</i> gastrična perforacija                                               |
| Bolezni kože in podkožja                                | <i>Neznana pogostnost:</i> akutna generalizirana eksantemska pustuloza (AGEP), reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (sindrom DRESS) |
| <i>*glejte spodaj</i>                                   |                                                                                                                                                            |

V kurativnem kliničnem preskušanju, v katerega je bilo vključeno 175 nedonošenčkov, z gestacijsko starostjo manj kot 35 tednov, je bila pogostnost bronhopulmonalne displazije, pri starosti 36 tednov po spočetju, 13/81 (16 %) za indometacin proti 23/94 (24 %) za ibuprofen.

V kliničnem preskušanju, v katerem so nedonošenčki profilaktično prejeli zdravilo Pedea v prvih 6 urah življenja, se je pri 3 novorojenčkih, z gestacijsko starostjo manj kot 28 tednov, pojavila huda hipoksemija s pljučno hipertenzijo. To se je zgodilo eno uro po prvi infuziji zdravila in se je izboljšalo v 30 minutah po inhalaciji dušikovega(II) oksida. Iz obdobja trženja zdravila obstajajo tudi poročila o pljučni hipertenziji pri nedonošenčkih, ki so zdravilo Pedea prejeli v okviru zdravljenja.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

### **4.9 Preveliko odmerjanje**

Ni poročil o primerih prevelikega odmerjanja intravenske oblike ibuprofena pri nedonošenčkih.

Opisani pa so primeri prevelikega odmerjanja pri dojenčkih in otrocih, zdravljenih s peroralno obliko ibuprofena: depresija CŽS, krči, gastrointestinalne motnje, bradikardija, hipotenzija, apnea, motnje ledvične funkcije, hematurija.

Izrazito preveliki odmerki (do več kot 1000 mg/kg) povzročajo komo, presnovno acidozo in prehodno odpoved ledvic. Vsi bolniki so si po konvencionalnem zdravljenju opomogli. Opisan je le en primer smrti: pri 16 mesečnem otroku se je po prevelikem odmerku 469 mg/kg razvila apneja s krči in usodna aspiracijska pljučnica.

Zdravljenje prevelikega odmerka ibuprofena obsega osnovno podporno zdravljenje.

Dolgotrajna uporaba večjih odmerkov od priporočenih ali preveliko odmerjanje lahko povzroči ledvično tubularno acidozo in hipokaliemijo.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: druga zdravila za bolezni srca, oznaka ATC: C01EB16

Ibuprofen je NSAID, ki deluje protivnetno, analgetično in antipiretično. Ibuprofen je racemat S(+) in R(-) enantiomerov. *In vivo* in *in vitro* študije kažejo, da je za klinično učinkovitost odgovoren S(+) izomer. Ibuprofen je neselektivni inhibitor ciklooksigenaze, kar zmanjšuje sintezo prostaglandinov. Ker so prostaglandini odgovorni za vztrajanje odprtega duktusa arteriozusa po rojstvu, je ta učinek zdravila glavni mehanizem delovanja ibuprofena pri tej indikaciji.

V študiji odgovora na odmerek zdravila Pedea pri 40 nedonošenčkih, se je *ductus arteriosus*, pri shemi odmerjanja 10-5-5 mg/kg, zaprl pri 75 % (6/8) novorojenčkov z gestacijsko starostjo 27-29 tednov in pri 33 % (2/6) novorojenčkov z gestacijsko starostjo 24-26 tednov.

Profilaktična uporaba zdravila Pedea v prvih 3 dneh življenja (začeta v prvih 6 urah po rojstvu) pri nedonošenčkih z gestacijsko starostjo manj kot 28 tednov, je bila, za razliko od kurativne uporabe, povezana s povečano pogostnostjo ledvične odpovedi ter neželenih učinkov na dihalih vključujoč hipoksijo, pljučno hipertenzijo, krvavitev iz dihal. Nasprotno pa je bila ob profilaktični uporabi zdravila Pedea manjša pogostnost neonatalne intraventrikularne krvavitve stopnje III-IV in manjša potreba po kirurški ligaciji odprtega duktusa arteriozusa.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Porazdelitev

Čeprav obstaja v populaciji nedonošenčkov velika variabilnost, so izmerjene najvišje koncentracije med 35 in 40 mg/l po začetnem odmerku 10 mg/kg, kakor tudi po vzdrževalnem odmerku, ne glede na gestacijsko ali postnatalno starost. 24 ur po zadnjem odmerku 5 mg/kg je rezidualna koncentracija 10-15 mg/l.

Plazemske koncentracije S-enantiomera so mnogo višje od koncentracij R-enantiomera, kar kaže na hitro kiralno inverzijo R-oblike v S- obliko, v podobnem razmerju kot pri odraslih (okrog 60 %).

Povprečen volumen porazdelitve je 200 ml/kg (62 do 350 po različnih študijah). Centralni volumen porazdelitve je lahko odvisen od statusa duktusa in se ob zapiranju duktusa zmanjša.

*In vitro* študije kažejo, da je, podobno kot drugi NSAID, ibuprofen v visokem odstotku vezan na plazemske albumine, vendar pomembno nižjem (95 %) v primerjavi z odraslimi (99 %). Ibuprofen tekmuje za vezavo na albuminih z bilirubinom v serumu novorojenčkov, zato je lahko pri visokih koncentracijah ibuprofena povišana frakcija prostega bilirubina v plazmi.

### Odstranjevanje iz telesa

Hitrost izločanja zdravila iz telesa je znatno manjša kot pri starejših otrocih in odraslih, razpolovni čas odstranjevanja iz telesa ocenjujejo na približno 30 ur (16-43). Očistek obeh enantiomerov se zvečuje z gestacijsko starostjo, vsaj v razponu od 24 do 28 tednov.

### Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

Ibuprofen pri nedonošenčkih pomembno zniža plazemsko koncentracijo prostaglandinov in njihovih presnovkov, predvsem PGE2 in 6-keto-PGF-1-alfa. Nižje koncentracije so vztrajale do 72 ur pri novorojenčkih, ki so prejeli 3 odmerke ibuprofena, medtem ko se je po le 1 odmerku ibuprofena koncentracija po 72 urah ponovno zvišala.

## 5.3 Predklinični podatki o varnosti

Razen podatkov, vključenih v ostalih poglavjih povzetka glavnih značilnosti zdravila, ni predkliničnih podatkov, ki bi bili relevantni za klinično varnost. Z izjemo študije akutne toksičnosti, nadaljnje študije z zdravilom Pedea na mladih živali niso bile izvedene.

## 6. FARMACEVTSKI PODATKI

### 6.1 Seznam pomožnih snovi

Trometamol,  
natrijev klorid,  
natrijev hidroksid (za uravnavanje pH),  
klorovodikova kislina 25 % (za uravnavanje pH)  
voda za injekcije.

### 6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

Zdravilo Pedea ne sme priti v stik s kakršnokoli kislom raztopino, kot na primer nekateri antibiotiki ali diuretiki. Med aplikacijami posameznih zdravil je potrebno infuzijske sisteme sprati (glej poglavje 6.6).

### **6.3 Rok uporabnosti**

4 leta.

Zdravilo moramo uporabiti takoj po prvem odpiranju, da preprečimo možno mikrobiološko kontaminacijo.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

2 ml raztopine v brezbarvni ampuli iz stekla tipa 1.

Zdravilo Pedea je na voljo v škatlah s 4 ampulami po 2 ml.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom**

Kot vsa parenteralna zdravila je potrebno ampule zdravila Pedea pred uporabo pregledati glede prisotnosti delcev in integritete vsebnika. Ampule so namenjene le za enkratno uporabo, vse neuporabljeno zdravilo morate zavreči.

Za razkuževanje vrata ampule se ne sme uporabljati kloroheksidina, ker ni združljiv z raztopino zdravila Pedea. Zato se za asepsu ampule pred uporabo priporoča 60 % etanol ali 70 % izopropilalkohol.

Da bi se pri razkuževanju vrata ampule z antiseptikom izognili kakeršnikoli reakciji z raztopino zdravila Pedea, je treba zagotoviti, da je ampula popolnoma suha, preden jo odpremo.

Potreben volumen, ki naj bi ga prejel novorojenček, mora biti prilagojen na telesno maso in injiciran intravensko v kratki 15-minutni infuziji, najbolje nerazredčen.

Za prilagajanje volumna uporabljajte le 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za injiciranje ali 50 mg/ml (5 %) raztopino glukoze za injiciranje.

Celoten volumen injicirane raztopine pri nedonošenčkih je potrebno upoštevati pri celotnem dnevnem vnosu tekočin. Upoštevati je potrebno maksimalni volumen 80 ml/kg/dan prvi dan življenja, ki ga postopoma zvišujete v naslednjih 1-2 tednih (okrog 20 ml/kg porodne teže/dan) do maksimalnega volumna 180 ml/kg porodne mase/dan.

Pred vsako aplikacijo zdravila Pedea, v izogib stika s kislimi raztopinami, spirajte infuzijski sistem 15 minut z 1,5 do 2 ml 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje ali 50 mg/ml (5 %) raztopino glukoze za injiciranje.

Po odprtju ampule vse neuporabljeno zdravilo zavrzite.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/04/284/001

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 29. julij 2004

Datum zadnjega podaljšanja: 29. julij 2009

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<https://www.ema.europa.eu>.



## **PRILOGA II**

- A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVJE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

## **A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

ali

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

V natisnj enem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

## **B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

## **C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

### **• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

## **D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

### **• Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

Navedba smiselno ni potrebna.

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **A. OZNAČEVANJE**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****TEKST NA ZUNANJI OVOJNINI****1. IME ZDRAVILA**

Pedea 5 mg/ml raztopina za injiciranje  
ibuprofen

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

En ml vsebuje 5 mg ibuprofena.  
Ena ampula z 2 mililitroma vsebuje 10 mg ibuprofena.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Pomožne snovi: trometamol, natrijev klorid, natrijev hidroksid, 25 % klorovodikova kislina, voda za injekcije.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

raztopina za injiciranje  
4 x 2 ml ampule

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Za intravensko uporabo kot kratka infuzija.  
Pred uporabo preberite navodilo za uporabo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do  
Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo porabiti takoj.

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

Po odprtju ampule vso neuporabljeno zdravilo zavržite.  
Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/04/284/001

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Številka serije

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH  
OVOJNINAH**

**BESEDILO NA STEKLENI AMPULI**

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

Pedea 5 mg/ml raztopina za injiciranje  
ibuprofen  
i.v. uporaba

**2. POSTOPEK UPORABE**

Glejte navodilo za uporabo.

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

10 mg/2 ml

**6. DRUGI PODATKI**

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**



## Navodilo za uporabo

### Pedea 5 mg/ml raztopina za injiciranje ibuprofen

**Preden vaš otrok dobi zdravilo, natančno preberite navodilo, ker vsebuje pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vašemu otroku in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne kot vaš otrok.
- Če pri otroku opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Pedea in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden bo vaš otrok dobil zdravilo Pedea
3. Kako uporabljati zdravilo Pedea
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Pedea
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### 1. KAJ JE ZDRAVILO PEDEA IN ZA KAJ GA UPORABLJAMO

V času, ko je otrok v maternici, ne uporablja svojih pljuč. Nerojen otrok ima blizu srca žilo, imenovano arteriozni duktus (*ductus arteriosus*), ki omogoča, da kri zaobide pljuča in kroži po preostalem delu telesa.

Po rojstvu otrok prične uporabljati pljuča in se *ductus arteriosus* ponavadi zapre. Vendar pa se to v nekaterih primerih ne zgodi. Medicinski izraz za to stanje je prehodni ali odprt *ductus arteriosus*. To lahko pri vašem otroku povzroči težave s srcem. To stanje je veliko pogostejše pri nedonošenčkih kot pri donošenih novorojenčkih.

Zdravilo Pedea, dano vašemu otroku, lahko pomaga pri zapiranju arterioznega duktusa.

Učinkovina v zdravilu Pedea je ibuprofen. Zdravilo Pedea zapre *ductus arteriosus* z zaviranjem sinteze prostaglandinov, v telesu vašega otroka normalno prisotnih kemičnih snovi, ki vzdržujejo *ductus arteriosus* odprt.

#### 2. KAJ MORATE VEDETI, PREDEN BO VAŠ OTROK PREJEL ZDRAVILO PEDEA

Zdravilo Pedea bo vaš otrok prejel samo na posebnem intenzivnem neonatalnem oddelku. Dal ga bo usposobljen zdravstveni delavec.

**Ne uporabljajte zdravila Pedea:**

- če je vaš otrok alergičen na ibuprofen ali katerikoli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če ima vaš otrok življenjsko nevarno okužbo, ki ni bila zdravljena;
- če vaš otrok krvavi, še posebej če je krvavitev v lobanji ali črevesju;
- če ima vaš otrok zmanjšano koncentracijo krvnih celic, ki se imenujejo krvne ploščice (trombocitopenija) ali druge težave s strjevanjem krvi;
- če ima vaš otrok težave z ledvicami;
- če ima vaš otrok drugo srčno napako, ki zahteva odprt *ductus arteriosus* za zadostno cirkulacijo krvi po telesu;

- če vaš otrok ima ali sumijo, da ima določene težave s črevesjem (bolezen, ki se imenuje nekrotizantni enterokolitis).

### **Bodite posebno pozorni pri uporabi zdravila Pedea:**

- Pred zdravljenjem z zdravilom Pedea bodo vašemu otroku pregledali srce in potrdili odprti *ductus arteriosus*.
- Zdravilo Pedea se ne sme dajati v prvih 6 urah življenja.
- V primeru, da ima vaš otrok jetrno bolezen ali znake in simptome, ki vključujejo rumeno kožo ali oči.
- Če ima vaš otrok okužbo, ki jo že zdravijo, bo zdravnik uporabil zdravilo Pedea le po temeljitem premisleku o stanju vašega otroka.
- Zdravilo Pedea naj vašemu otroku v izogib poškodbam kože in okolnih tkiv aplicira izkušen zdravstveni delavec.
- Ibuprofen lahko zmanjša sposobnost strjevanja krvi vašega otroka. Otroka je torej potrebno nadzorovati glede znakov podaljšanih krvavitv.
- Pri vašem otroku se lahko pojavijo krvavitve iz prebavil ali sečil. Da to ugotovimo, je potrebno kontrolirati blato in urin vašega otroka na prisotnost krvi.
- Zdravilo Pedea lahko zmanjša količino urina, ki ga vaš otrok izloči. V primeru pomembnega zmanjšanja količine urina, je potrebno zdravljenje do povrnitve količine urina na normalno vrednost prekiniti.
- Zdravilo Pedea je lahko pri mlajših nedonošenčkih z gestacijsko starostjo manj kot 27 tednov manj učinkovito.
- V povezavi z zdravilom Pedea so poročali o resnih kožnih reakcijah. Če se pri vas pojavi kateri koli od naslednjih neželenih učinkov: kožni izpuščaji, lezije na sluznicah, mehurji ali drugi znaki alergije, mora zdravnik nemudoma ukiniti zdravilo Pedea, saj so to lahko prvi znaki zelo resne kožne reakcije. Glejte poglavje 4.
- Kot možno tveganje, povezano z ibuprofenom, je bila prepoznana reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (sindrom DRESS – drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms). Če se pri vas pojavi kateri koli od naslednjih neželenih učinkov: kožni izpuščaj, zvišana telesna temperatura, otekle bezgavke in povečano število eozinofilcev (vrsta belih krvnih celic), mora zdravnik nemudoma ukiniti zdravilo Pedea.

### **Druga zdravila in zdravilo Pedea**

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če vaš otrok prejema ali je pred kratkim prejel katerokoli zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta.

Nekatera zdravila lahko v kombinaciji z zdravilom Pedea povzročijo neželene učinke. Ti so natančneje opisani spodaj:

- vaš otrok ima lahko oteženo izločanje urina in ima predpisane diuretičke. Ibuprofen lahko zmanjša učinkovitost teh zdravil.
- vaš otrok lahko prejema antikoagulate (zdravila, ki preprečujejo strjevanje krvi). Ibuprofen lahko poveča učinek teh zdravil.
- vaš otrok lahko za izboljšanje oksigenacije krvi prejema dušikov(II) oksid. Ibuprofen lahko poveča nevarnost krvavitve.
- vaš otrok lahko prejema kortikosteroide za preprečevanje vnetij. Ibuprofen lahko poveča nevarnost krvavitv v želodcu in črevesju.
- mogoče bodo dali vašemu otroku aminozide (skupina antibiotikov) za zdravljenje okužbe. Ibuprofen lahko zviša njihove koncentracije v krvi in tako zveča tveganje toksičnosti za ledvice in ušesa.

### **Pomembne informacije o nekaterih sestavinah zdravila Pedea**

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (15 mg) na 2 ml, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

### 3. KAKO UPORABLJATI ZDRAVILO PEDEA

Zdravilo Pedeo bo vaš otrok prejel samo na posebnem intenzivnem neonatalnem oddelku. Dal ga bo usposobljen zdravstveni delavec.

Zdravljenje z zdravilom Pedeo sestoji iz treh intravenskih injekcij zdravila Pedeo, danih v 24-urnih intervalih. Odmerek, ki ga bo vaš otrok prejel, bo prilagojen masi vašega otroka. V prvem odmerku bo prejel 10 mg/kg, v drugem in tretjem pa po 5 mg/kg.

Izračunan odmerek bo prejel v obliki intravenske infuzije v 15 minutah.

V primeru, da se po prvem zdravljenju *ductus arteriosus* ne zapre ali se ponovno odpre, se lahko otrokov zdravnik odloči za ponovno zdravljenje.

Če po drugem zdravljenju *ductus arteriosus* še vedno ni zaprt, lahko zdravnik predlaga operacijo.

#### Če je vaš otrok prejel večji odmerek zdravila Pedeo, kot bi smel:

Če je vaš otrok prejel večji odmerek zdravila Pedeo, kot bi smel, se z otrokovim zdravnikom pogovorite o tveganjih in ukrepih, ki jih je treba sprejeti. Simptomi prevelikega odmerjanja lahko vključujejo zaspanost, izgubo zavesti, komo, krče, težave s prebavili, počasen srčni utrip, nizek krvni tlak, težave z dihanjem ali prenehanje dihanja, kri v urinu, nezmožnost pravilnega delovanja ledvic, preveč kisline v krvi in nizke ravni kalija v krvi.

### 4. MOŽNI NEŽELENI UČINKI

Kot vsa zdravila ima lahko tudi zdravilo Pedeo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Te pa je težko razlikovati od zapletov, ki se pogosto pojavljajo pri nedonošenčkih, in zapletov, ki so posledica bolezni.

Pogostnost spodaj navedenih neželenih učinkov je opredeljena z naslednjim dogovorom:

zelo pogosti (pojavijo se pri več kot 1 od 10 bolnikov);  
pogosti (pojavijo se pri 1 do 10 bolnikov od 100 bolnikov);  
občasni (pojavijo se pri 1 do 10 bolnikov od 1000 bolnikov);  
zelo redki (pojavijo se pri manj kot 1 od 10 000 bolnikov);  
neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Zelo pogosti:

- zmanjšanje števila krvnih ploščic v krvi (trombocitopenija),
- zmanjšanje števila belih krvničk, ki se imenujejo nevtrofilci (nevtropenija),
- zvečanje koncentracije kreatinina v krvi,
- zmanjšanje koncentracije natrija v krvi,
- težave z dihanjem (bronhopulmonalna displazija).

Pogosti:

- krvavitev znotraj lobanje (intraventrikularna krvavitev) in poškodba možganov (periventrikularna levkomalacija),
- krvavitev v pljuči,
- predrtje (perforacija) črevesja in poškodba črevesnega tkiva (nekrotizantni enterokolitis),
- zmanjšan volumen izločenega urina, kri v urinu, zastoj tekočine.

Občasni:

- akutna odpoved delovanja ledvic,
- krvavitev v črevesju,

- nenormalno nizka vsebnost kisika v arterijski krvi (hipoksemija).

Neznana pogostnost:

- predrtje (perforacija) želodca
- rdeč, luskast razširjen izpuščaj s podkožnimi bulicami in mehurji, predvsem v kožnih gubah, na trupu in zgornjih okončinah, ki ga spremlja povišana telesna temperatura, na začetku zdravljenja (akutna generalizirana eksantemska pustuloza). Če se pri vas pojavijo ti simptomi, prenehajte uporabljati zdravilo Pedea in takoj poiščite zdravniško pomoč. Glejte tudi poglavje 2.
- Reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi: pojavi se lahko huda kožna reakcija, znana kot sindrom DRESS. Simptomi sindroma DRESS lahko vključujejo kožni izpuščaj, zvišano telesno temperaturo, otekle bezgavke in povečano število eozinofilcev (vrsta belih krvnih celic).

Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite otrokovega zdravnika ali svojega farmacevta.

### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje](#), ki je naveden v [Prilogi V](#).<sup>\*</sup> S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. SHRANJEVANJE ZDRAVILA PEDEA**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na kartonski škatli in nalepki poleg oznake Uporabno do/EXP. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravilo Pedea morate uporabiti takoj po odpiranju.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Takšni ukrepi pomagajo varovati okolje.

## **6. VSEBINA PAKIRANJA IN DODATNE INFORMACIJE**

### **Kaj vsebuje zdravilo Pedea**

- Učinkovina je ibuprofen. En ml vsebuje 5 mg ibuprofena. Ena ampula z 2 mililitroma vsebuje 10 mg ibuprofena.
- Pomožne snovi so trometamol, natrijev klorid, natrijev hidroksid (za uravnavanje pH), klorovodikova kislina 25 % (za uravnavanje pH) in voda za injekcije.

### **Izgled zdravila Pedea in vsebina pakiranja**

Pedea 5 mg/ml raztopina za injiciranje je bistra, brezbarvna do rahlo rumenkasta tekočina.

Pedea 5 mg/ml raztopina za injiciranje je na voljo v kartonskih škatlah s po štirimi ampulami z 2 mililitroma.

### **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom**

Recordati Rare Diseases

Tour Hekla

52, avenue du Général de Gaulle

F- 92800 Puteaux  
Francija

**Proizvajalec**

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

ali

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

**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

**Magyarország**

Recordati Rare Diseases  
Tel: +33 (0)1 47 73 64 58  
Franciaország

**Danmark**

Recordati AB.  
Tlf.: +46 8 545 80 230  
Sverige

**Malta**

Recordati Rare Diseases  
Tel: +33 1 47 73 64 58  
Franza

**Deutschland**

Recordati Rare Diseases Germany GmbH  
Tel: +49 731 140 554 0

**Nederland**

Recordati  
Tel: +32 2 46101 36  
België

**Eesti**

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

**Norge**

Recordati AB.  
Tlf : +46 8 545 80 230  
Sverige

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

Recordati Rare Diseases Germany GmbH  
Tel: +49 731 140 554 0

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  
Τηλ : +33 1 47 73 64 58  
Γαλλία

**Latvija**

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

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<https://ema.europa.eu>.

---

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Kot vse parenteralne pripravke je zdravilo Pedeo potrebno pregledati glede prisotnosti delcev in integritete embalaže. Ampule so namenjene le za enkratno uporabo, vse neporabljeno zdravilo je potrebno zavreči.

**Odmerjanje in način uporabe (glejte tudi poglavje 3)**

Deutschland

**Polska**

Recordati Rare Diseases  
Tel: +33 (0)1 47 73 64 58  
Francja

**Portugal**

Recordati Rare Diseases SARL  
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.  
Tel : +46 8 545 80 230

Le za intravensko uporabo. Zdravljenje z zdravilom Pedea se lahko izvaja le v neonatalnih intenzivnih enotah pod nadzorom izkušenega neonatologa.

Zdravljenje z zdravilom Pedea sestoji iz treh intravenskih odmerkov, apliciranih v 24-urnih intervalih.

Odmerek ibuprofena se prilagaja glede na telesno maso:

-1. odmerek: 10 mg/kg

-2. in 3. odmerek: 5 mg/kg

V primeru, da se *ductus arteriosus* ne zapre 48 ur po aplikaciji zadnjega odmerka ali pa se ponovno odpre, lahko zdravljenje z zdravilom Pedea, kot je opisano zgoraj, še enkrat ponovite.

V primeru neizboljšanja stanja po drugem zdravljenju bo verjetno potrebno kirurško zdravljenje odprtega duktusa arteriozusa.

Če se po prvem ali drugem odmerku pojavi anurija ali manifestna oligurija, ne smemo dati naslednjega odmerka, dokler se izločanje urina ne vrne na normalne vrednosti.

**Način uporabe:**

Zdravilo Pedea aplicirajte v kratkih 15-minutnih infuzijah, najbolje nerazredčeno. Dajanje se lahko olajša z uporabo infuzijske črpalke.

Če je potrebno, prilagodite volumen z 0,9 % raztopino (9 mg/ml) natrijevega klorida za injiciranje ali 5 % raztopino (50 mg/ml) glukoze za injiciranje. Neuporabljeno raztopino zavrzite.

Celokupni injiciran volumen upoštevajte pri celokupnem dnevnem vnosu tekočin. Upoštevati je potrebno maksimalni volumen 80 ml/kg/dan prvi dan življenja, ki ga postopoma zvišujete v naslednjih 1-2 tednih (okrog 20 ml/kg porodne teže/dan) do maksimalnega volumna 180 ml/kg porodne teže/dan.

### **Inkompatibilnosti**

Za razkuževanje vrata ampule se ne sme uporabljati kloroheksidina, ker ni združljiv z raztopino zdravila Pedea. Zato se za asepto ampule pred uporabo priporoča 60 % etanol ali 70 % izopropilalkohol.

Da bi se izognili kakeršnikoli reakciji z raztopino zdravila Pedea, pri razkuževanju vrata ampule z antiseptikom, je treba zagotoviti, da je ampula popolnoma suha, preden jo odpremo.

Tega zdravila ne smete mešati z drugimi zdravili, razen z 0,9% (9 mg/ml) raztopino natrijevega klorida za injiciranje ter 5% (50 mg/ml) raztopino glukoze za injiciranje.

V izogib pomembnim spremembam pH-ja zaradi prisotnosti kislih zdravil, ki bi lahko ostali v infuzijskih sistemih, je potrebno le-te pred aplikacijo zdravila Pedea sprati z 1,5 do 2 ml 0,9% (9 mg/ml) raztopine natrijevega klorida za injiciranje ali 5 % (50 mg/ml) raztopine glukoze za injiciranje.