

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Pedea 5 mg/ml otopina za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml otopine sadrži 5 mg ibuprofena.

Jedna ampula od 2 ml sadrži 10 mg ibuprofena.

Pomoćne tvari: jedan ml sadrži 7,5 mg natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju.

Bistra, bezbojna do blago žuta otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje hemodinamski značajnog otvorenog arterijskog duktusa u nedonoščadi gestacijske dobi manje od 34 tjedna.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom Pedea treba provoditi samo u jedinici za intenzivno liječenje novorođenčadi pod nadzorom iskusnog neonatologa.

Doziranje

Ciklus terapije definiran je kao tri intravenske injekcije lijeka Pedea primijenjene u razmacima od 24 sata. Prvu injekciju treba dati nakon prvih 6 sati života.

Dozu ibuprofena treba prilagoditi prema tjelesnoj težini djeteta kako slijedi:

- prva injekcija: 10 mg/kg,
- druga i treća injekcija: 5 mg/kg.

Ako se nakon prve ili druge doze pojave anurija ili manifestna oligurija, s idućom dozom treba pričekati dok se izlučivanje mokraće ne vrati na normalne vrijednosti.

Ukoliko se arterijski duktus ne zatvori 48 sati nakon primjene posljednje injekcije ili se ponovno otvori, može se ponoviti ciklus liječenja s 3 doze kao što je opisano gore.

Ako je stanje nepromijenjeno i nakon drugog ciklusa liječenja, mogao bi biti nužan operativni zahvat radi zatvaranja otvorenog arterijskog duktusa.

Način primjene

Samo za intravensku primjenu.

Lijek Pedea treba primijeniti u kratkotrajnoj infuziji tijekom 15 minuta, najbolje nerazrijeđenu. Ako je potrebno, volumen infuzije se može prilagoditi dodavanjem 9 mg/ml (0,9 %) otopine natrijevog klorida ili 50 mg/ml (5 %) otopine glukoze. Neiskorištenu otopinu treba odbaciti.

Ukupni primijenjeni volumen injicirane otopine treba uračunati u ukupni primijenjeni dnevni volumen tekućine.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1;
- Infekcija koja ugrožava život;
- Aktivno krvarenje, osobito intrakranijalno ili gastrointestinalno krvarenje;
- Trombocitopenija ili poremećaj zgrušavanja;
- Značajno oštećenje bubrežne funkcije;
- Prirođena bolest srca kod koje je postojanje otvorenog arterijskog duktusa neophodno za zadovoljavajuće održavanje plućnog ili sistemskog protoka krvi (npr. kod atrezije plućne arterije, teška tetralogija Fallot, teška koarktacija aorte);
- Nekrotizirajući enterokolitis ili sumnja na njega.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Prije primjene lijeka Pedea potrebno je napraviti pregled srca ultrazvukom s ciljem otkrivanja hemodinamijski značajnog otvorenog arterijskog duktusa te isključenja pulmonalne hipertenzije i prirođene bolesti srca ovisne o arterijskom duktusu.

Kako je profilaktička primjena u prva 3 dana života (počevši unutar prvih 6 sati od rođenja) u nedonoščadi gestacijske dobi manje od 28 tjedana bila povezana s većom učestalosti plućnih i bubrežnih nuspojava, Pedea se ne smije primjenjivati u profilaktičke svrhe u bilo kojoj gestacijskoj dobi (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1). Posebice, teška hipoksemija s pulmonalnom hipertenzijom zabilježena je u troje dojenčadi tijekom prvog sata nakon prve injekcije, a stanje se normaliziralo u roku od 30 minuta od početka terapije inhalacijom dušikovog oksida.

Ako se hipoksemija pojavi tijekom ili nakon infuzije lijeka Pedea, posebnu pažnju treba obratiti na plućni tlak.

Kako su rezultati *in vitro* ispitivanja pokazali da ibuprofen istiskuje bilirubin s njegovog veznog mjesta na albuminu, rizik od encefalopatije uzrokovane bilirubinom u nedonoščadi može biti povećan (vidjeti dio 5.2). Stoga se ibuprofen ne smije primijeniti u nedonoščadi sa značajno povišenom razinom bilirubina.

Kao nesteroidni protuupalni lijek (NSAIL), ibuprofen može prikriti uobičajene znakove i simptome infekcije. Pedea se stoga u prisustvu infekcije mora primijeniti s oprezom (također vidjeti dio 4.3).

Lijek Pedea treba pažljivo primijeniti da se izbjegne ekstrapazacija i posljedična iritacija okolnog tkiva.

S obzirom na to da ibuprofen može inhibirati agregaciju trombocita, treba obratiti pažnju na znakove krvarenja u nedonoščadi.

Budući da ibuprofen može smanjiti klirens aminoglikozida, tijekom njihove istodobne primjene s ibuprofenom preporučuje se strogo praćenje njihove razine u serumu.

Preporučuje se pažljivo praćenje bubrežne i probavne funkcije.

Teške kožne reakcije

Ozbiljne kožne reakcije, neke od njih i sa smrtnim ishodom, uključujući eksfolijativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu, rijetko su prijavljene povezano s primjenom nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAIL) (vidjeti dio 4.8). Čini se kako je najveći rizik pojave ovih reakcija na samom početku terapije, a reakcije su u većini slučajeva nastupile tijekom prvog mjeseca liječenja. Akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP) i reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS sindrom [engl. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*]) prijavljene su povezano s liječenjem lijekovima koji sadrže ibuprofen. Liječenje ibuprofenom potrebno je prekinuti pri prvoj pojavi znakova i simptoma teških kožnih reakcija, poput kožnog osipa, mukoznih lezija ili bilo kojeg drugog znaka preosjetljivosti.

U nedonoščadi gestacijske dobi manjoj od 27 tjedana, pokazalo se da je stopa zatvaranja arterijskog duktusa (33 do 50 %) mala pri primjeni lijeka u preporučenim dozama (vidjeti dio 5.1).

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (15 mg) natrija u 2 ml, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ne preporučuje se istodobna primjena lijeka Pedea sa sljedećim lijekovima:

- diureticima: ibuprofen može smanjiti učinak diuretika; diuretici mogu povećati rizik od nefrotoksičnosti NSAIL-ova u dehidriranih bolesnika.
- antikoagulantima: ibuprofen može pojačati učinak antikoagulansa i povećati rizik od krvarenja.
- kortikosteroidima: ibuprofen može povećati rizik od gastrointestinalnog krvarenja.
- dušikovim oksidom: kako oba lijeka inhibiraju funkciju trombocita, njihova istodobna primjena teoretski može povećati rizik od krvarenja.
- ostalim NSAIL-ovima: ne preporučuje se istodobna primjena ibuprofena s ostalim NSAIL-ovima zbog povećanog rizika od nuspojava.
- aminoglikozidima: kako ibuprofen može smanjiti klirens aminoglikozida, njihovom istodobnom primjenom povećava se rizik od nefrotoksičnosti i ototoksičnosti (vidjeti dio 4.4)

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Nije primjenjivo.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nije primjenjivo.

4.8 Nuspojave

Trenutno su dostupni podaci o oko 1000 nedonoščadi što iz literature što iz kliničkih ispitivanja s lijekom Pedea. Uzročnu povezanost zabilježenih štetnih događaja u nedonoščadi teško je utvrditi s obzirom da oni mogu biti hemodinamske posljedice otvorenog arterijskog duktusa kao i izravni učinci ibuprofena.

U nastavku se navode zabilježene nuspojave prema organskim sustavima i učestalosti. Učestalost je definirana prema sljedećim pravilima: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$) te manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$). Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane od ozbiljnijih prema manje ozbiljnim.

Poremećaji krvi i limfnog sustava	<i>Vrlo često:</i> trombocitopenija, neutropenija
Poremećaji živčanog sustava	<i>Često:</i> intraventrikularno krvarenje, periventrikularna leukomalacija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	<i>Vrlo često:</i> bronhopulmonarna displazija* <i>Često:</i> plućno krvarenje <i>Manje često:</i> hipoksemija*
Poremećaji probavnog sustava	<i>Često:</i> nekrotizirajući enterokolitis, perforacija crijeva <i>Manje često:</i> gastrointestinalno krvarenje <i>Nepoznato:</i> perforacija želuca
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	<i>Često:</i> oligurija, retencija tekućine, hematurija <i>Manje često:</i> akutno zatajenje bubrega
Pretrage	<i>Vrlo često:</i> porast serumskog kreatinina, smanjenje serumskog natrija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	<i>Nepoznato:</i> akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP), reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS sindrom)

* vidjeti niže

U kliničkom ispitivanju liječenja u koje je bilo uključeno 175 nedonoščadi gestacijske dobi manje od 35 tjedana, incidencija bronhopulmonalne displazije sa 36 tjedana nakon začeća bila je 13/81 (16 %) pri primjeni indometacina u usporedbi s 23/94 (24 %) pri primjeni ibuprofena.

U kliničkom ispitivanju gdje je lijek Pedea primjenjivan profilaktički tijekom prvih 6 sati života, teška hipoksemija sa pulmonalnom hipertenzijom prijavljena je u troje nedonoščadi s manje od 28 tjedana gestacije. Ova nuspojava se javila unutar jednog sata od prve infuzije i povukla se unutar 30 minuta nakon inhalacije dušikovog oksida. Postoje i poslijemarketinski izvještaji o pulmonarnoj hipertenziji kada je lijek Pedea primijenjen nedonoščadi u terapijskim indikacijama.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Do sada nije prijavljen niti jedan slučaj predoziranja ibuprofenom, primijenjenim intravenski u nedonoščadi.

Međutim, predoziranje je opisano u dojenčadi i djece u kojih je ibuprofen bio primijenjen peroralno. Uočeni su depresija središnjeg živčanog sustava, napadaji, gastrointestinalni poremećaji, bradikardija, hipotenzija, apneja, poremećaj funkcije bubrega i hematurija.

Izrazito visoke doze ibuprofena (više od 1000 mg/kg) izazvale su komu, metaboličku acidozu, i prolaznu bubrežnu insuficijenciju. Svi bolesnici su se oporavili uz uobičajenu terapiju. Zabilježen je samo jedan smrtni slučaj: nakon predoziranja s 469 mg/kg, 16-mjesečno dijete je razvilo apneju s napadajima te aspiracijsku pneumoniju sa smrtnim ishodom.

Liječenje predoziranja ibuprofenom je prvenstveno potporno.

Produljena primjena doza većih od preporučenih ili predoziranje mogu dovesti do renalne tubularne acidoze i hipokalijemije.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: ostali lijekovi s učinkom na srce, ATK oznaka: C01EB16

Ibuprofen je NSAIL s protuupalnim, analgetskim i antipiretskim učinkom. Ibuprofen je racemična smjesa S(+) i R(-) enantiomera. *In vivo* i *in vitro* studije pokazale su da je S(+) izomer odgovoran za kliničku aktivnost. Ibuprofen je neselektivni inhibitor ciklooksigenaze, s posljedičnom inhibicijom sinteze prostaglandina.

Kako su prostaglandini povezani s održavanjem arterijskog duktusa otvorenim nakon poroda, vjeruje se da je inhibicija sinteze prostaglandina glavni mehanizam djelovanja ibuprofena u ovoj indikaciji.

U ispitivanju učinka lijeka u ovisnosti o dozi koje je uključilo 40 nedonoščadi, stopa zatvaranja arterijskog duktusa pri doziranju od 10-5-5 mg/kg bila je 75 % (6/8) u nedonoščadi gestacijske dobi 27 – 29 tjedana i 33 % (2/6) u nedonoščadi gestacijske dobi 24 – 26 tjedana.

Profilaktička primjena lijeka Pedea u prva 3 dana života (počevši unutar 6 sati od poroda) u nedonoščadi gestacijske dobi manje od 28 tjedana, bila je povezana s većom incidencijom zatajenja

bubrega i respiratornih nuspojava, uključujući hipoksiju, plućnu hipertenziju, plućno krvarenje, u usporedbi s primjenom radi liječenja. Obrnuto, profilaktička primjena lijeka Pedeo bila je povezana s manjom incidencijom neonatalnog intraventrikularnog krvarenja III – IV stupnja te kirurškog podvezivanja duktusa.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Distribucija

Iako je velika varijabilnost primijećena u populaciji nedonoščadi, vršna koncentracija u plazmi je izmjerena oko 35 – 40 mg/l nakon primjene prve doze od 10 mg/kg kao i nakon zadnje doze održavanja, bez obzira na gestacijsku i postnatalnu dob. Ostalne koncentracije su oko 10 – 15 mg/l 24 sata nakon zadnje doze od 5 mg/kg.

Koncentracije S-enantiomera u plazmi mnogo su više od koncentracija R-enantiomera, što odražava brzu kiralnu inverziju R- u S-formu u omjerima sličnim onima u odraslih (oko 60 %).

Prividni volumen distribucije je 200 ml/kg (62 do 350 prema različitim ispitivanjima). Središnji volumen distribucije može ovisiti o statusu duktusa i opadati kako se duktus zatvara.

In vitro ispitivanja nagoviještaju da je, slično kao i ostali NSAIL-ovi, ibuprofen u visokoj mjeri vezan za albumin u plazmi, iako se čini da je to znatno manje (95 %) u usporedbi s vezanjem u plazmi odraslih (99 %). Ibuprofen se natječe s bilirubinom za vezanje na albumine u serumu novorođenčeta, a kao posljedica, kod visoke koncentracije ibuprofena može doći do porasta slobodnog bilirubina.

Eliminacija

Brzina eliminacije je značajno niža u odnosu na izlučivanje u starije djece i odraslih, s procijenjenim poluvremenom eliminacije od približno 30 sati (16 – 43). Klirens oba enantiomera raste s gestacijskom dobi, barem između 24 do 28 tjedna.

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos

U nedonoščadi ibuprofen značajno smanjuje koncentraciju prostaglandina i njihovih metabolita u plazmi, osobito PGE2 i 6-keto-PGF-1-alfa. Niske razine su se održale i do 72 sata u novorođenčadi koja je primila 3 doze ibuprofena, dok se naknadno povećanje koncentracije opazilo 72 sata nakon primjene samo 1 doze ibuprofena.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nema drugih relevantnih nekliničkih podataka o sigurnosti primjene osim onih koji su već uključeni u druge dijelove ovog sažetka opisa svojstava lijeka. Izuzev ispitivanja akutne toksičnosti, nisu provedena druga ispitivanja s lijekom Pedeo na mladim životinjama.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

trometamol
natrijev klorid
natrijev hidroksid (za podešavanje pH)
kloridna kiselina 25 % (za podešavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

Otopina lijeka Pedeo ne smije doći u kontakt s kiselim otopinama kao što su neki antibiotici i diuretici. Infuzijska linija se mora isprati između svake primjene lijeka (vidjeti dio 6.6).

6.3 Rok valjanosti

4 godine.

Da bi se izbjegla moguća mikrobiološka kontaminacija, lijek treba primijeniti odmah nakon prvog otvaranja.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete za čuvanje.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

2 ml otopine u bezbojnoj staklenoj ampuli (staklo tipa 1).

Pedea se isporučuje u pakiranju od 4 x 2 ml ampule.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Kao i kod svih lijekova namijenjenih parenteralnoj primjeni, ampule lijeka Pedea se moraju prije primjene vizualno pregledati na prisutnost vidljivih čestica te cjelovitost spremnika. Ampule su namijenjene samo za jednokratnu primjenu, neupotrebljeni dio lijeka se mora zbrinuti.

Klorheksidin se ne smije upotrijebiti za dezinfekciju vrata ampule jer nije kompatibilan s otopinom lijeka Pedea. Stoga se za dezinfekciju ampule preporučuje 60 %-tni etanol ili 70 %-tni izopropilni alkohol.

Da bi se izbjegla interakcija s otopinom lijeka Pedea pri dezinfekciji vrata ampule antiseptikom, ampula mora prije otvaranja biti potpuno suha.

Potrebni volumen lijeka treba odrediti s obzirom na tjeslesnu težinu dojenčeta, te treba primijeniti intravenski u obliku kratkotrajne infuzije kroz 15 minuta, najbolje nerazrijeđeno.

Da bi se prilagodio volumen injekcije treba koristiti samo 9 mg/ml (0,9 %) otopinu natrijevog klorida ili 50 mg/ml (5 %) otopinu glukoze.

Ukupni volumen injicirane otopine u nedonoščadi treba uračunati u ukupni volumen dnevno primjenjene tekućine. Obično treba poštovati pravilo da se na prvi dan života djeteta primijeni najviše 80 ml/kg/dan tekućine; taj volumen treba postupno povećavati tijekom idućih 1 – 2 tjedna (oko 20 ml/kg porođajne težine/dan) do maksimalno 180 ml/kg porođajne težine/dan.

Prije i poslije primjene lijeka Pedea, da bi se izbjegao kontakt s kiselim otopinama, infuzijsku liniju treba ispirati tijekom 15 minuta s 1,5 do 2 ml 9 mg/ml (0,9 %) otopine natrijevog klorida ili 50 mg/ml (5 %) otopine glukoze.

Nakon prvog otvaranja ampule, sav neiskorišteni lijek se mora zbrinuti.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/04/284/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 29. srpnja 2004.

Datum posljednje obnove odobrenja: 29. srpnja 2009.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

ili

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nije primjenjivo.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**TEKST NA VANJSKOJ KUTIJI****1. NAZIV LIJEKA**

Pedea 5 mg/ml otopina za injekciju
ibuprofen

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan ml sadrži 5 mg ibuprofena.
Jedna ampula od 2 ml sadrži 10 mg ibuprofena.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: trometamol, natrijev klorid, natrijev hidroksid, 25 %-tna kloridna kiselina, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju
4 x 2 ml ampule

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Intravenska primjena u obliku kratkotrajne infuzije.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti
S mikrobiološkog stajališta, lijek treba odmah primijeniti.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Nakon prvog otvaranja ampule, sav neiskorišteni lijek mora se baciti.
Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/04/284/001

13. BROJ SERIJE

Serijski

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA STAKLENE AMPULE

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Pedea 5 mg/ml otopina za injekciju
ibuprofen
i.v. primjena

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Vidjeti uputu o lijeku

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Serijski broj

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

10 mg / 2 ml

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Pedea 5 mg/ml otopina za injekciju ibuprofen

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego što Vaše dijete primi ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan Vašem djetetu. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki onima Vašeg djeteta.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu u Vašeg djeteta, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Pedea i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego što Vaše dijete primi lijek Pedea
3. Kako primjenjivati lijek Pedea
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Pedea
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Pedea i za što se koristi

Dok je dijete u maternici ne treba koristiti svoja pluća. Nerođeno dijete ima blizu srca krvnu žilu koja se zove arterijski duktus i omogućava djetetovoj krvi da zaobilazi pluća i cirkulira ostatkom tijela. Kada se dijete rodi i počne koristiti vlastita pluća, arterijski duktus se normalno zatvori. Međutim, u nekim slučajevima se to ne dogodi. Medicinski pojam za ovo stanje je „otvoreni arterijski duktus”. On može izazvati srčane tegobe u Vašeg djeteta. Ovo je stanje puno češće u nedonoščadi u odnosu na djecu rođenu u terminu.

Kada se daje Vašem djetetu, Pedea može pomoći u zatvaranju arterijskog duktusa.

Djelatna tvar lijeka Pedea je ibuprofen. Pedea zatvara arterijski duktus sprječavajući stvaranje prostaglandina, prirodnih spojeva u tijelu koji održavaju arterijski duktus otvorenim.

2. Što morate znati prije nego što Vaše dijete primi lijek Pedea

Lijek Pedea će biti primjenjen Vašem djetetu samo u jedinici za intenzivno liječenje novorođenčadi pod nadzorom osposobljenog medicinskog osoblja.

Nemojte primjenjivati lijek Pedea

- ako je Vaše dijete alergično na ibuprofen ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.);
- ako Vaše dijete ima infekciju koja mu ugrožava život te koja se ne liječi;
- ako Vaše dijete krvari, osobito ako je krvarenje unutar glave ili u crijevima;
- ako Vaše dijete ima smanjeni broj krvnih pločica (trombocita) (trombocitopenija) ili drugih problema sa zgrušavanjem krvi;
- ako Vaše dijete ima problema s bubrezima;
- ako Vaše dijete ima drugih problema sa srcem koji zahtijevaju da arterijski duktus ostane otvoren kako bi se održala odgovarajuća cirkulacija krvi;
- ako Vaše dijete ima ili se sumnja da ima određene probleme s crijevima (stanje koje se naziva nekrotizirajući enterokolitis);

Upozorenja i mjere opreza

- Prije primjene lijeka Pedea, srce Vašeg djeteta pregledat će se da se potvrdi postojanje otvorenog arterijskog duktusa.
- Pedea se ne smije primijeniti tijekom prvih 6 sati života.
- Ako se u Vašeg djeteta posumnja na bolest jetre, a simptomi koji mogu upućivati na to su žuta boja kože i očiju.
- Ako Vaše dijete već ima infekciju koja se liječi, liječnici će primijeniti lijek Pedea samo nakon pažljive analize djetetova stanja.
- Zdravstveni radnici trebaju lijek Pedea primjenjivati pažljivo Vašem djetetu da se izbjegne ozljeda kože i okolnog tkiva.
- Ibuprofen može poremetiti zgrušavanje krvi u Vašeg djeteta. Dijete stoga treba pažljivo pratiti i kontrolirati radi znakova produljenog krvarenja.
- U Vašeg djeteta se može pojaviti krvarenje u crijevima ili u bubrezima. Pregled stolice i mokraće na prisustvo krvi može pomoći u otkrivanju ovih krvarenja.
- Pedea može smanjiti količinu mokraće Vašeg djeteta. Ako je to značajno, liječenje djeteta može biti prekinuto dok se volumen izlučene mokraće ne vrati u normalne granice.
- Lijek Pedea može biti manje učinkovit u djece koja su rođena prije 27 tjedana trudnoće.
- Ozbiljne kožne reakcije prijavljene su povezano s liječenjem lijekom Pedea. Liječnik treba odmah prekinuti primjenu lijeka Pedea ako se pojavi bilo koja od sljedećih nuspojava: osip na koži, oštećenje sluznice, mjehurići ili drugi znakovi alergije, jer to mogu biti prvi znakovi vrlo ozbiljne kožne reakcije. Pogledajte dio 4.
- Reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS sindrom [engl. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*]) prepoznata je kao mogući rizik povezan s primjenom ibuprofena. Liječnik treba odmah prekinuti primjenu lijeka Pedea ako se pojavi bilo koja od sljedećih nuspojava: osip na koži, vrućica, oticanje limfnih čvorova i porast broja eozinofila (vrste bijelih krvnih stanica).

Drugi lijekovi i Pedea

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika o svim lijekovima koje Vaše dijete uzima ili je nedavno uzimalo, uključujući i one koji se izdaju bez recepta.

Pojedini lijekovi, primijenjeni zajedno s lijekom Pedea, mogu izazvati nuspojave. Opisane su detaljno u nastavku:

- Vaše dijete može imati problema s izlučivanjem mokraće i stoga mu mogu biti propisani diuretici. Ibuprofen može smanjiti učinak tih lijekova.
- Vaše dijete može primati antikoagulanse (lijekove koji sprečavaju zgrušavanje krvi). Ibuprofen može pojačati njihovo djelovanje.
- Vaše dijete može primati dušični oksid da bi se poboljšala oksigenacija krvi. Ibuprofen može povećati opasnost od krvarenja.
- Vaše dijete može primati kortikosteroide da bi se spriječila upala. Ibuprofen može povećati rizik od krvarenja u želucu i crijevima.
- Vaše dijete može primati aminoglikozide (vrstu antibiotika) za liječenje infekcije. Ibuprofen može povećati njihovu koncentraciju u krvi i time povećati njihov toksični učinak na bubrege i uši.

Važna informacija o nekim sastojcima lijeka Pedea

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (15 mg) natrija u 2 ml, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati lijek Pedea

Lijek Pedea će Vašem djetetu primijeniti iskusni zdravstveni radnik u specijalnoj jedinici intenzivne njege novorođenčadi.

Pedea se primjenjuje u ciklusu od tri intravenske injekcije koje se daju u razmacima od 24 sata. Primijenjena doza biti će određena prema djetetovoj tjelesnoj težini. Prva doza je primjena 10 mg/kg, a druga i treća primjena 5 mg/kg.

Izračunata količina bit će primijenjena kao infuzija u venu tijekom 15 minuta.

Ako se nakon prvog ciklusa liječenja arterijski duktus ne zatvori ili se ponovno otvori, liječnik se može odlučiti za primjenu još jednog ciklusa.

Ako se arterijski duktus ne zatvori ni nakon drugog ciklusa liječenja, može se preporučiti kirurško zatvaranje.

Ako je Vaše dijete primilo više lijeka Pedea nego što je trebalo

Ako je Vaše dijete primilo više lijeka Pedea nego što je trebalo, obratite se djetetovu liječniku kako biste dobili mišljenje o rizicima i o tome što je potrebno poduzeti. Simptomi predoziranja mogu uključivati: omamljenost, gubitak svijesti, komu, konvulzije, probleme s probavnim sustavom, usporen puls, nizak krvni tlak, probleme s disanjem ili prestanak disanja, krv u mokraći, nemogućnost pravilnog rada bubrega, višak kiseline u krvi i niske razine kalija u krvi.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, Pedea može uzrokovati nuspojave iako se neće pojaviti kod svakoga. Ipak, njih je teško razlikovati od čestih komplikacija koje se javljaju u nedonoščadi kao i od komplikacija same bolesti.

Učestalost mogućih nuspojava navedenih ispod, definirana je prema sljedećem dogovoru:

vrlo često (pojavljuju se u više od 1 na 10 korisnika)

često (pojavljuju se u 1 do 10 na 100 korisnika)

manje često (pojavljuju se u 1 do 10 na 1000 korisnika)

vrlo rijetko (pojavljuju se u manje od 1 na 10 000 korisnika)

nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

Vrlo često:

- Smanjenje broja krvnih pločica (trombocitopenija),
- Smanjenje broja bijelih krvnih stanica koje se nazivaju neutrofili (neutropenija),
- Porast razine kreatinina u krvi,
- Smanjenje razine natrija u krvi,
- Problemi s disanjem (bronhopulmonalna displazija),

Često:

- Krvarenje unutar glave (intraventrikularno krvarenje) i oštećenje mozga (periventrikularna leukomalacija),
- Krvarenje u pluća,
- Perforacija crijeva i ozljeda tkiva crijeva (nekrotizirajući enterokolitis),
- Smanjeni volumen mokraće koji se izlučuje, krv u mokraći, zadržavanje tekućine

Manje često:

- Akutno zatajenje funkcije bubrega
- Krvarenje u crijevima
- Smanjen sadržaj kisika arterijske krvi (hipoksemija)

Nepoznato:

- Perforacija (probušenje stijenke) želuca
- Crveni, ljuskavi, prošireni osip s kvržicama ispod kože i mjehurićima uglavnom lokaliziran na naborima kože, trupu i gornjim udovima popraćen vrućicom na početku liječenja (akutna

- generalizirana egzantematozna pustuloza). Prestanite primjenjivati lijek Pedea u slučaju nastanka tih simptoma i odmah potražite liječničku pomoć. Pogledajte također dio 2.
- Reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima: može se pojaviti teška kožna reakcija poznata pod nazivom DRESS sindrom. Simptomi DRESS sindroma uključuju: osip na koži, vrućicu, oticanje limfnih čvorova i porast broja eozinofila (vrste bijelih krvnih stanica).

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika Vašeg djeteta ili ljekarnika. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Pedea

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici iza oznake „Rok valjanosti”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nakon otvaranja, lijek Pedea treba odmah primijeniti.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Pedea sadrži

- Djelatna tvar je ibuprofen. Jedan ml sadrži 5 mg ibuprofena. Jedna ampula od 2 ml sadrži 10 mg ibuprofena.
- Drugi sastojci su: trometamol, natrijev klorid, natrijev hidroksid (za podešavanje pH), 25 %-tna kloridna kiselina (za podešavanje pH) i voda za injekcije.

Kako Pedea izgleda i sadržaj pakiranja

Pedea 5 mg/ml otopina za injekciju je bistra, bezbojna do blago žuta otopina.

Pedea 5 mg/ml otopina za injekciju je dostupna u kutijama s četiri ampule od 2 ml.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Recordati Rare Diseases

Tour Hekla

52, Avenue du Général de Gaulle,

F-92800 Puteaux,

Francuska

Proizvođač

Recordati Rare Diseases

Tour Hekla

52, Avenue du Général de Gaulle

F-92800 Puteaux

Francuska

ili

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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
Γαλλία

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

España
Recordati Rare Diseases Spain S.L.U.
Tel: + 34 91 659 28 90

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

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

Portugal
Recordati Rare Diseases SARL
Tel: +351 21 432 95 00

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

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://ema.europa.eu>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo liječnicima i zdravstvenim radnicima:

Kao i kod svih lijekova namijenjenih parenteralnoj primjeni, ampule lijeka Pedea se moraju prije upotrebe vizualno pregledati na prisutnost vidljivih čestica te cjelovitost spremnika. Ampule su namijenjene samo za jednokratnu primjenu, neupotrebljeni dio lijeka se mora odbaciti.

Doziranje i način primjene (vidjeti također dio 3)

Samo za intravensku primjenu. Liječenje lijekom Pedea treba se provoditi samo u jedinici za intenzivno liječenje novorođenčadi pod nadzorom iskusnog neonatologa. Ciklus terapije definiran je kao tri intravenske injekcije lijeka Pedea primijenjene u razmacima od 24 sata.

Dozu ibuprofena treba prilagoditi prema tjelesnoj težini djeteta kako slijedi:

- 1. injekcija: 10 mg/kg,
- 2. i 3. injekcija: 5 mg/kg.

Ako se arterijski duktus ne zatvori 48 sati nakon primjene posljednje injekcije ili se ponovno otvori, može se ponoviti ciklus liječenja s 3 doze kao što je opisano gore.

Ako je stanje nepromijenjeno i nakon drugog ciklusa liječenja, mogao bi biti nužan operativni zahvat radi zatvaranja otvorenog arterijskog duktusa.

Ako se nakon prve ili druge doze pojave anurija ili manifestna oligurija, s idućom dozom treba pričekati dok se izlučivanje mokraće ne vrati na normalne vrijednosti.

Način primjene:

Lijek Pedeo treba primijeniti u kratkotrajnoj infuziji tijekom 15 minuta, najbolje nerazrijeđenu. Da bi se olakšala primjena može se koristiti pumpa za infuziju.

Ako je potrebno, volumen injiciranja se može prilagoditi dodavanjem 9 mg/ml (0,9 %) otopine natrijevog klorida za injekciju ili 50 mg/ml (5 %) otopine glukoze za injekciju. Neiskorištenu otopinu treba odbaciti.

Ukupni volumen injicirane otopine u nedonoščadi treba uračunati u ukupni volumen dnevno primijenjene tekućine. Obično treba poštovati pravilo da se na prvi dan života djeteta primijeni najviše 80 ml/kg/dan tekućine; taj volumen treba postupno povećavati tijekom idućih 1-2 tjedna (oko 20 ml/kg porođajne težine/dan) do maksimalno 180 ml/kg porođajne težine/dan.

Inkompatibilnosti

Klorheksidin se ne smije upotrijebiti za dezinfekciju vrata ampule jer nije kompatibilan s otopinom lijeka Pedeo. Stoga se za dezinfekciju ampule preporučuje 60 %-tni etanol ili 70 %-tni izopropilni alkohol.

Da bi se izbjegla interakcija s otopinom lijeka Pedeo pri dezinfekciji vrata ampule antiseptikom, ampula mora prije otvaranja biti potpuno suha.

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim s 9 mg/ml (0,9 %) otopinom natrijevog klorida za injekciju ili 50 mg/ml (5 %) otopinom glukoze.

Da bi se izbjegla značajna varijacija pH zbog prisustva kiselog lijeka koji bi mogao zaostati u infuzijskoj liniji, ona se prije i poslije primjene lijeka Pedeo mora ispirati s 1,5 do 2 ml 9 mg/ml (0,9 %) otopine natrijevog klorida za injekciju ili 50 mg/ml (5 %) otopine glukoze.