

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PEDİAVER 10 mg / 2 ml IV infüzyon için çözelti içeren ampul

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir ampul (2 ml) 10 mg ibuprofen içerir.

Yardımcı maddeler:

Sodyum klorür 15.4 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız,

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti

Berrak, renksiz veya hafif sarı çözelti

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

PEDİAVER, 34. haftadan önce doğmuş prematüre bebeklerde hemodinamik olarak anlamlı patent *ductus arteriosus* tedavisinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

PEDİAVER tedavisi sadece yenidoğanlara ait yoğun bakım ünitelerinde deneyimli bir pediatri uzmanı kontrolünde yürütülmelidir.

Pozoloji:

Tedavi rejimi, 24 saatlik aralıklarla üç kez verilen intravenöz PEDİAVER infüzyonundan oluşmaktadır. Birinci doz, yaşamın ilk 6 saatinden sonra uygulanmalıdır.

İbuprofen dozu aşağıdaki gibi vücut ağırlığına göre ayarlanır:

- Birinci enjeksiyon: 10 mg/kg,
- İkinci ve üçüncü enjeksiyonlar: 5 mg/kg.

Birinci veya ikinci dozdan sonra anüri ya da oligüri bulguları ortaya çıkarsa, bir sonraki doz idrar çıkışı normal düzeylerine dönünceye kadar ertelenmelidir.

Eğer *duktus arteriozus* son enjeksiyondan sonraki 48 saat içerisinde kapanmazsa veya yeniden açılırsa, yukarıda belirtilen dozlardaki gibi ikinci bir 3 dozluk tedavi rejimi uygulanabilir.

İkinci tedavi rejiminde de durum değişmezse, patent *duktus arteriozus* cerrahisi gereklidir.

Uygulama şekli:

Sadece intravenöz olarak kullanılır.

PEDİAVER tercihen seyreltilmeden, 15 dakikadan daha uzun olacak en kısa infüzyon süresinde uygulanmalıdır. PEDİAVER eğer gerekliyse, %0.9 sodyum klorür ya da %5 dekstroz çözeltileri ile seyreltilebilir. İlacın kullanılmayan kısmı atılmalıdır.

Enjekte edilen toplam çözelti hacmi, uygulanan günlük toplam sıvı hacmi içerisinde dikkate alınmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Ciddi böbrek yetmezliğinde kullanılmamalıdır (bkz. bölüm 4.3).

4.3 Kontrendikasyonlar

- Etkin madde ya da yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık;
- Yaşamı-tehdit edici enfeksiyon;
- Aktif kanama, özellikle intrakranial veya gastrointestinal hemoraji;
- Trombositopeni veya koagülasyon bozuklukları;
- Anlamlı böbrek bozukluğu;
- Duktus arteriozus açıklığının yeterli pulmoner veya sistemik kan akışının sağlanması için gerekli olduğu konjenital kalp hastalıklarında (örn., pulmoner atrezi, ciddi fallot tetralojisi, şiddetli aort koarktasyonu);
- Bilinen veya şüpheli nekrotizan enterokolit.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

PEDİAVER kullanılmadan önce hemodinamik olarak anlamlı patent *duktus arteriozus*un belirlenmesi ve pulmoner hipertansiyon ve duktal-bağımlı konjenital kalp hastalıklarının dışlanması için yeterli ekokardiyografik incelemeler yapılmalıdır.

Hamileliğin 28. haftasından daha önce doğan prematüre bebeklerde, yaşamın ilk üç günü (doğumdan sonraki 6 saat içerisinde başlayan) ibuprofen 5 mg/ml enjeksiyonluk çözeltisinin profilaktik kullanımı pulmoner ve renal advers reaksiyonların artması ile

ilişkilendirildiğinden, PEDİAVER hiçbir gestasyon yaşında profilaksi amacıyla kullanılmamalıdır (bkz. bölüm 4.8 ve 5.1). Özellikle, pulmoner hipertansiyon ile birlikte şiddetli hipoksemi 3 bebekte birinci infüzyonun ilk saati içerisinde ortaya çıkmış ve nitrik oksid inhalasyonu sonrasındaki 30 dakika içerisinde geri çevrilmiştir. Eğer PEDİAVER infüzyonu sırasında veya sonrasında hipoksemi meydana gelirse, pulmoner basınca özel dikkat gösterilmelidir.

In vitro ibuprofenin bilirubini albumine bağlanma bölgesinden uzaklaştırdığı gösterildiğinden, prematüre yenidoğan bebeklerde bilirubin ensefalopati riski artmaktadır (bkz. bölüm 5.2). Bu nedenle, ibuprofen bilirubin konsantrasyonları belirgin olarak yükselmiş bebeklerde kullanılmamalıdır.

Bir NSAİİ olarak ibuprofen, enfeksiyonun olağan bulgu ve belirtilerini maskeleyebilir. Bu nedenle, PEDİAVER enfeksiyon varlığında dikkatli kullanılmalıdır (ayrıca bkz. bölüm 4.3).

PEDİAVER, ekstretravazasyon ve dokuların tahriş olmasından kaçınmak için dikkatle uygulanmalıdır.

İbuprofen, trombosit agregasyonunu inhibe edebileceğinden, prematüre yenidoğanlar kanama bulguları açısından izlenmelidir.

İbuprofen, aminoglikozidlerin klerensini azaltabileceğinden, ibuprofen ile birlikte kullanılmaları durumunda serum düzeylerinin dikkatli bir şekilde izlenmesi önerilmektedir.

Böbrek ve gastrointestinal fonksiyonların dikkatle izlenmesi önerilmektedir.

Hamileliğin 27. haftasından önce doğan prematüre bebeklerde duktus arteriozus kapanma oranı (%33 – 50) önerilen doz rejiminde düşük bulunmuştur.

Bu tıbbi ürün her 2 ml dozunda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında “sodyum içermez”.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

PEDİAVER ile birlikte aşağıdaki ilaçların birlikte kullanılması önerilmemektedir:

Diüretikler:

İbuprofen diüretiklerin etkisini azaltabilir; diüretikler dehidrate hastalarda NSAİİ'lerin nefrotoksisite riskini artırabilir.

Antikoagülanlar:

İbuprofen antikoagülanların etkilerini artırabilir ve kanama riskini yükseltebilir.

Kortikosteroidler:

İbuprofen gastrointestinal kanama riski artırabilir.

Nitrik oksit:

Her iki ilaç da trombosit fonksiyonlarını inhibe ettiğinden, iki ilacın kombinasyonu teorik olarak kanama riskini artırır.

Diğer NSAİİ'ler:

Birden fazla NSAİİ'nin birlikte kullanımı advers reaksiyon riskini artırdığından, bu kombinasyonlardan kaçınılmalıdır.

Aminoglikozidler:

İbuprofen aminoglikozidlerin klerensini azalttığından, birlikte kullanılmaları nefrotoksisite ve ototoksisite riskini artırır (bkz. bölüm 4.4).

4.6 Gebelik ve laktasyon

Endikasyonu nedeniyle geçerli değildir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Endikasyonu nedeniyle geçerli değildir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Yaklaşık 1000 prematüre yenidoğanın dahil olduğu literatür ve ibuprofen 5 mg/ml enjeksiyonluk çözeltisinin klinik çalışmalarından elde edilen veriler bulunmaktadır. Prematüre yenidoğanlarda bildirilen advers etkilerin nedenselliğini belirlemek, bu etkilerin ibuprofenin doğrudan etkisi olabileceği gibi patent duktus arteriozusun hemodinamik sonuçlarıyla da ilişkili olabileceğinden, zordur.

İstenmeyen etkiler aşağıdaki sıklık derecelerine göre sıralanmıştır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$, $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Advers etkiler her sıklık grubu içerisinde ciddiyetlerine göre azalan bir sıra ile sunulmuştur.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok yaygın : Trombositopeni, nötropeni

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın : İntraventricüler hemoraji, periventricüler lökomalazi

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Çok yaygın : Bronkopulmoner displazi*

Yaygın : Pulmoner hemoraji

Yaygın olmayan : Hipoksemi*

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın : Nekrotizan enterokolit, intestinal perforasyon

Yaygın olmayan : Gastrointestinal hemoraji

Böbrek ve idrar hastalıkları

Yaygın : Oligüri, sıvı retensiyonu, hematüri

Yaygın olmayan : Akut böbrek yetmezliği

Araştırmalar

Çok yaygın : Kreatinin düzeyinde artış, kan sodyum düzeyinde azalma

* Doğum yaşı 35 haftadan daha küçük olan 175 prematüre yenidoğan bebeğin dahil olduğu küratif bir klinik çalışmada, 36. haftada bronkopulmoner displazi insidansı indometazin için 13/81 (%16), ibuprofen için 23/94 (%24) olarak bildirilmiştir.

İbuprofen 5 mg/ml enjeksiyonluk çözeltisinin yaşamın ilk 6 saatinde profilaktik olarak uygulandığı bir klinik çalışmada, doğum yaşı 28 haftadan daha küçük olan 3 yenidoğan bebekte pulmoner hipertansiyon ile birlikte şiddetli hipoksemi bildirilmiştir. Bu, birinci infüzyonun ilk saati içerisinde ortaya çıkmış ve nitrik oksid inhalasyonu sonrasındaki 30 dakika içerisinde geri çevrilmiştir. Prematüre neonatlara uygulanan ibuprofen 5 mg/ml enjeksiyonluk çözeltisinin pazarlama sonrası pulmoner hipertansiyon bildirimleri de ayrıca bulunmaktadır.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirilmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Prematüre yenidoğan bebeklerde intravenöz ibuprofen ile doz aşımı bildirimi bulunmamaktadır.

Ancak, bebek ve çocuklarda oral olarak uygulanan ibuprofen aşırı dozu tanımlanmıştır: SSS depresyonu, nöbetler, gastrointestinal bozukluklar, bradikardi, hipotansiyon, apne, anormal renal fonksiyon, hematuri gözlenmiştir.

Masif doz aşımalarında (1000 mg/kg'a kadar) koma, metabolik asidoz ve geçici böbrek yetmezliği bildirilmiştir. Tüm hastalar konvansiyonel tedavilerle iyileşmiştir. Sadece bir vakada ölüm kaydedilmiştir: 16 aylık bir bebekte 469 mg/kg doz aşımından sonra nöbet ile birlikte apne atakları ve fatal aspirasyon pnömonisi gelişmiştir.

İbuprofen doz aşımı yönetimi genellikle destekleyici tedavi şeklindedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Diğer kardiyak preparatlar

ATC kodu: C01EB16

İbuprofen anti-inflamatuar, analjezik ve antipiretik aktiviteye sahip bir NSAİİ'dir. İbuprofen S(+) ve R(-) enantiyomerlerinin rasemik bir karışımıdır. *İn vivo* ve *in vitro* çalışmalar klinik aktiviteden S(+) izomerinin sorumlu olduğunu göstermiştir. İbuprofen prostaglandin sentezini azaltan selektif olmayan bir siklooksijenaz inhibitörüdür.

Prostaglandinler, duktus arteriosusun doğumdan sonra devam etmesi ile ilgili olduğundan, ibuprofenin bu endikasyon için ana etki mekanizmasının da bu etkisinden kaynaklandığı düşünülmektedir.

İbuprofen 5 mg/ml enjeksiyonluk çözeltisinin 40 prematüre yenidoğan bebekte yürütülen doz-yanıt çalışmasında, 10-5-5 mg/kg doz rejimiyle duktus arteriozus kapanma oranı hamileliğin 27-29. haftasında doğanlarda %75 (6/8), 24-26. haftasında doğanlarda ise %33 (2/6) olarak kaydedilmiştir.

28 haftadan daha önce doğan prematüre yenidoğan bebeklerde, yaşamın ilk üç günü (doğumdan sonraki 6 saat içerisinde başlayan) ibuprofen 5 mg/ml enjeksiyonluk çözeltisinin profilaktik kullanımı, kütatif kullanımına göre böbrek yetmezliği ve hipoksi, pulmoner hipertansiyon, pulmoner hemoraji dahil pulmoner advers etkilerin insidansında artış ile ilişkilendirilmiştir. Diğer taraftan, neonatal III-IV. derece intraventriküler hemoraji ve cerrahi ligasyonu insidansı ibuprofen 5 mg/ml enjeksiyonluk çözeltisinin profilaktik kullanımında daha düşük bulunmuştur.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Emilim:

Prematüre popülasyonda büyük farklılıklar görülmesine rağmen, 10 mg/kg başlangıç yükleme dozunun yanı sıra son idame dozundan sonra da pik plazma konsantrasyonları gestasyon ve postnatal yaştan bağımsız olarak, 35-40 mg/L olarak ölçülmüştür. Son 5 mg/kg dozunun uygulamasından 24 saat sonra rezidüel konsantrasyonlar 10-15 mg/L düzeyindedir.

S-enantiyomerinin plazma konsantrasyonları R-enantiyomerininkinden daha yüksektir. R-enantiyomeri yetişkinlerdekine benzer bir oranda (yaklaşık %60) S-formuna hızlı kiral inversiyon gösterir.

Dağılım:

Görünen dağılım hacmi yaklaşık 200 ml/kg (çeşitli çalışmalara göre 62 - 350)'dir. Santral dağılım hacmi duktusun durumuna bağlı olabilir ve duktusun kapanmasıyla azalır.

Yetişkin plazması (%99) ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha düşük (%95) bulunmasına rağmen, *in vitro* çalışmalar diğer NSAİİ'ler gibi ibuprofenin de plazma albuminlerine yüksek oranda bağlandığını göstermektedir. Yenidoğan bebek serumunda ibuprofen albumine bağlanmak için bilirubin ile rekabet içerisindedir, bunun sonucu olarak yüksek ibuprofen konsantrasyonlarında serumdaki serbest bilirubin fraksiyonları artabilir.

Biyotransformasyon:

İbuprofen karaciğerde metabolize olur.

Eliminasyon:

Eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 30 saattir (16 – 43 saat); eliminasyon hızı daha büyük çocuk ve yetişkinlere göre belirgin olarak daha düşüktür. Gestasyon yaşı ile birlikte (en azından 24 ila 28. haftalar arasında) her iki enantiyomerin de klerensi artar.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Veri bulunmamaktadır.

Farmakokinetik / farmakodinamik ilişkiler:

İbuprofen prematüre yenidoğanlarda plazma prostaglandin ve metabolitlerinin özellikle, PGE2 ve 6-keto-PGF-1-alfa konsantrasyonlarını anlamlı olarak azaltmaktadır. Düşük düzeyler 3 doz ibuprofen alan yenidoğanlarda 72 saatte kadar korunmuştur, bunun yanında sadece tek doz ibuprofen uygulamasından 72 saat sonra yeniden yükselmeler gözlenmiştir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Kısa Ürün Bilgisi'nin diğer bölümlerinde verilenlerden başka bir klinik güvenlilik verisi mevcut değildir. İbuprofen 5 mg/ml enjeksiyonluk çözeltisinin juvenil hayvanlarda yürütülen akut toksisite çalışmaları dışında başka bir çalışma bulunmamaktadır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Trometamol

Sodyum klorür

Sodyum hidroksid veya hidroklorik asid (pH ayarı için)

Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

PEDİAVER bölüm 6.6'da belirtilen tıbbi ürünler dışında bir ilaç ile karıştırılmamalıdır.

PEDİAVER belirli antibiyotik veya diüretikler gibi herhangi asidik bir çözelti ile temas ettirilmemelidir. Her bir ürünün uygulaması arasında infüzyon hattının yıkanması gerekmektedir (bkz. bölüm 6.6).

6.3 Raf ömrü

24 ay

Olası mikrobiyolojik kontaminasyondan korunmak için açıldıktan hemen sonra kullanılmalıdır.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında, ışıktan koruyarak, orijinal ambalajında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Renksiz, Tip I cam ampullerde, 2 ml çözelti.

PEDİAVER ambalajında 4 x 2 ml ampul içerir.

6.6 Tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Tüm parenteral ürünlerde olduğu gibi PEDİAVER ampuller de kullanılmadan önce partikül ve ambalaj bütünlüğü açısından görsel olarak incelenmelidir.

Her bir ampul sadece tek kullanımlıdır, kullanılmayan kısım atılmalıdır.

Klorheksidin PEDİAVER çözeltisi ile geçimli olmadığından, ampulün boynunu dezenfekte etmek için kullanılmamalıdır. Bu nedenle ampulün kullanımdan önce asepsisi için %60'lık etanol veya %70'lik izopropil alkol önerilmektedir.

Bir antiseptik ile ampulün boynu dezenfekte edildiğinde, PEDİAVER çözeltisi ile herhangi bir etkileşimin önüne geçmek için, ampul tamamen kurumadan açılmamalıdır.

Bebeğe uygulanması gereken hacim vücut ağırlığına göre hesaplanmalıdır ve tercihen seyreltilmeden 15 dakikalık kısa intravenöz infüzyon şeklinde enjekte edilmelidir.

Enjeksiyon hacmi ayarlanırken, sadece %0.9 sodyum klorür veya %5 dekstroz çözeltileri kullanılmalıdır.

Prematüre bebeklere enjekte edilen toplam çözelti hacminde, uygulanan günlük sıvı hacmi dikkate alınmalıdır. Yaşamın ilk günü 80 ml/kg/gün genellikle maksimum hacim olarak değerlendirilmelidir; bu takip eden 1-2 haftada (yaklaşık 20 ml/kg doğum ağırlığı/gün) maksimum 180 ml/kg doğum ağırlığı/gün hacmine kadar giderek artar.

PEDİAVER kullanmadan önce ve sonra, herhangi bir asit çözeltisiyle temastan kaçınılmalıdır, infüzyon hattı 1.5 – 2 ml %0.9 sodyum klorür ya da %5 dekstroz çözeltisi ile 15 dakika boyunca yıkanmalıdır.

Ampul açıldıktan sonra, kullanılmayan kısım atılmalıdır.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller ‘Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği’ ve ‘Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri’ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Haver Ecza Deposu A.Ş.

Esenşehir Mahallesi Haseki Sok. No: 20

Ümraniye / İSTANBUL

Tel: 0216 324 38 38

Faks: 0216 317 04 98

E-mail: info@haverecza.com

8. RUHSAT NUMARASI

2016/633

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 29.08.2016

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ