

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Pedea® 5 mg/mL rastvor za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan mililitar rastvora sadrži 5 mg ibuprofena.
Jedna ampula od 2 mL sadrži 10 mg ibuprofena.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

Lek Pedea sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po dozi, odnosno esencijalnog “slobodnog natrijuma” pa se može reći da je suštinski bez natrijuma.

Za listu svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za injekciju.

Bistar, bezbojan do svetlo žut rastvor u staklenim ampulama od 2 mL.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Pedea se koristi za lečenje hemodinamski značajnog perzistentnog *ductus arteriosus* kod prevremeno rođenih beba gestacijske starosti manje od 34 nedelje.

4.2. Doziranje i način primene

Primena leka Pedea u lečenju treba da se sprovodi samo u neonatalnoj jedinici intenzivne nege uz nadzor iskusnog neonatologa.

Doziranje

Tok terapije je određen kao tri intravenske injekcije leka Pedea koje se primenjuju u razmacima na 24 časa. Prva injekcija treba da se primeni nakon prvih 6 sati života. Doza ibuprofena se prilagođava telesnoj masi na sledeći način:

- Prva injekcija: 10 mg/kg,
- Druga i treća injekcija: 5 mg/kg.

Ako dođe do anurije ili očigledne oligurije nakon prve ili druge doze, sledeću dozu treba odložiti dok se proizvodnja urina ne vrati na normalan nivo.

Ako se *ductus arteriosus* ne zatvori u roku od 48 sati nakon poslednje injekcije ili se ponovo otvori, može se primeniti drugi ciklus od 3 doze, kao što je opisano iznad.

Ako stanje ostane nepromenjeno i nakon druge terapije, hirurška intervencija perzistentnog *ductus arteriosus* može biti neophodna.

Način primene

Samo za intravensku primenu.

Lek Pedea treba da se primenjuje kao kratka infuzija u trajanju od preko 15 minuta, najbolje nerazblažena. Ako je neophodno, zapremina injekcije može se podesiti koristeći, ili fiziološki rastvor natrijum-hlorida 9 mg/mL (0,9%) ili fiziološki rastvor glukoze 50 mg/mL (5%). Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog

materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti. Pri određivanju ukupne zapremine rastvora koji se unosi putem injekcije treba uzeti u obzir ukupan dnevni unos tečnosti.

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na aktivne supstance ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.;
- Infekcija opasna po život;
- Aktivno krvarenje, naročito intrakranijalno ili gastrointestinalna hemoragija;
- Trombocitopenija ili poremećaj koagulacije;
- Značajno pogoršanje oštećenja funkcije bubrega;
- Urođena srčana mana kod koje je neophodno da *ductus arteriosus* bude otvoren radi postizanja dovoljne plućne ili sistemske cirkulacije krvi (npr. pulmonalna atrezija, teška tetralogija Fallot, teška koarktacija aorte);
- Nekrotizirajući enterokolitis ili sumnja na njega;

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Pre primene leka Pede a potrebno je obaviti adekvatan ekokardiografski pregled kako bi se otkrio hemodinamski značajan perzistentni *ductus arteriosus* i isključila mogućnost pulmonalne hipertenzije ili urođena srčana bolest koja je zavisna od duktusa.

Pošto je profilaktička upotreba leka u prva 3 dana života (s početkom u toku prvih 6 sati od rođenja) novorođenih beba gestacijske starosti ispod 28 nedelja bila povezana sa većom učestalošću plućnih i bubrežnih neželjenih dejstava, lek Pede a se ne sme primenjivati u profilaktičke svrhe u bilo kojoj gestacijskoj starosti (videti odeljke 4.8 i 5.1). Takođe, posebno teška hipoksemija praćena pulmonalnom hipertenzijom, prijavljena je kod troje novorođenčadi u toku prvog sata nakon prve infuzije, a koja je otklonjena normalizacijom stanja u roku od 30 minuta od početka terapije inhalacijom azotnog oksida. Ako se hipoksemija javlja tokom ili nakon infuzije lekom Pede a, posebnu pažnju treba obratiti na plućni pritisak.

Kako su rezultati *in vitro* ispitivanja pokazali da ibuprofen istiskuje bilirubin sa njegovog mesta vezivanja za albumin, rizik od bilirubinske encefalopatije kod prevremeno rođenih beba može se povećati (videti odeljak 5.2). Zbog toga se ibuprofen ne sme primeniti kod novorođenčadi sa znatno povećanom koncentracijom bilirubina.

Kao nesteroidni anti-inflamatorni lek (NSAIL), ibuprofen može zamaskirati uobičajene znake i simptome infekcije. Lek Pede a se stoga mora obazrivo primenjivati ako je prisutna neka infekcija (videti odeljak 4.3).

Lek Pede a treba da se primenjuje oprezno kako bi se izbegla ektravazacija i posledična iritacija okolnog tkiva.

Kako ibuprofen može inhibirati agregaciju trombocita, treba obratiti pažnju na znakove krvarenja kod prevremeno rođenih beba.

Kako ibuprofen može smanjiti klirens aminoglikozida, tokom njihove istovremene primene sa ibuprofenom preporučuje se strogo praćenje njihove vrednosti u serumu.

Preporučuje se pažljivo praćenje bubrežne i gastrointestinalne funkcije.

Kod novorođenčadi čija je gestacijska starost ispod 27 nedelja, pokazalo se da je stopa zatvaranja *ductus arteriosus-a* (od 33 do 50%) niska pri primeni leka u preporučenim dozama (vidite odeljak 5.1).

Lek Pede a sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po dozi, odnosno esencijalnog "slobodnog natrijuma" pa se može reći da je suštinski bez natrijuma.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Istovremena upotreba leka Pede a sa sledećim lekovima se ne preporučuje:

- diuretici: ibuprofen može smanjiti delovanje diuretika; diuretici mogu povećati rizik od nefrotoksičnosti nesteroidnih anti-inflamatornih lekova (NSAIL) kod dehidriranih pacijenata;
- antikoagulansi: ibuprofen može pojačati dejstvo antikoagulanasa i povećati rizik od krvarenja;
- kortikosteroidi: ibuprofen može povećati rizik od gastrointestinalnog krvarenja;
- azotni oksid: kako oba leka inhibiraju funkciju trombocita, njihova kombinacija teoretski može povećati rizik od krvarenja;
- drugi NSAIL lekovi: treba izbegavati istovremenu upotrebu više od jednog nestreoidnog anti-inflamatornog leka (NSAIL) zbog povećanog rizika od neželjenih reakcija;
- aminoglikozidi: kako ibuprofen može smanjiti klirens aminoglikozida, njihova zajednička upotreba može povećati rizik od nefrotoksičnosti i ototoksičnosti (videte odeljak 4.4).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Nije primenjivo

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nije primenjivo

4.8. Neželjena dejstva

Podaci o približno 1000 prevremeno rođenih beba su trenutno dostupni kako iz literature koja se tiče ibuprofena tako i sa kliničkih ispitivanja leka Pedeo. Uzročnost prijavljenih neželjenih reakcija kod prevremeno rođenih beba je teško proceniti jer one mogu biti povezane sa hemodinamskim posledicama perzistentnog *ductus arteriosus* kao i sa direktnim dejstvom ibuprofena.

Neželjene reakcije na lek navedene su ispod prema klasi sistema organa i učestalosti. Učestalost je prikazana kao: veoma često (> 1/10), često (>1/100 <1/10) i povremeno (>1/1000 <1/100). Unutar svake grupe učestalosti, neželjene reakcije su prikazane prema opadajućoj ozbiljnosti.

Poremećaji krvi i limfnog sistema	<i>Veoma česta:</i> Trombocitopenija, neutropenija
Poremećaji nervnog sistema	<i>Česta:</i> Intraventrikularna hemoragija, periventrikularna leukomalacija
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	<i>Veoma česta:</i> Bronhopulmonalna displazija* <i>Česta:</i> Pulmonalna hemoragija <i>Povremeno:</i> Hipoksemija*
Gastrointestinalni poremećaji	<i>Česta:</i> Nekrotizirajući enterokolitis, intestinalna perforacija <i>Povremeno:</i> Gastrointestinalna hemoragija <i>Nepoznata:</i> Gastrične perforacije
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	<i>Često:</i> Oligurija, retencija tečnosti, hematurija <i>Povremena:</i> Akutna insuficijencija bubrega
Ispitivanja	<i>Veoma česta:</i> Povećane vrednosti kreatinin u serumu, smanjena koncentracija natrijuma u krvi
* <i>videti ispod</i>	

U kliničkom ispitivanju leka u kome je učestvovalo 175 prevremeno rođenih beba gestacijske starosti ispod 35 nedelja, incidence bronhopulmonalne displazije u 36 nedelji nakon začeća bila je 13/81 slučajeva (16%) pri primeni indometacina u odnosu na 23/94 slučajeva (24%) pri primeni ibuprofena.

U kliničkom ispitivanju gde se lek Pedeo koristio profilaktički tokom prvih 6 sati života, teška hipoksemija sa teškom pulmonalnom hipertenzijom prijavljena je kod troje novorođenčadi gestacijske starosti ispod 28 nedelja. Ovo neželjeno dejstvo se javilo unutar prvog sata od prve infuzije i povukla se unutar unutar 30

minuta nakon inhalacije azotnog oksida. Takođe postoje i postmarketinški izveštaji o plućnoj hipertenziji u slučajevima kada se lek Pedeo primenjivao kod prevremeno rođene novorođenčadi u terapiji

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
faks: +381 (0)11 39 51 131
vebsajt: www.alims.gov.rs
i-mejl: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Nema prijavljenih slučajeva predoziranja ibuprofenom koji se unosi intravenski kod prevremeno rođenih beba.

Međutim, predoziranje je opisano kod beba i dece kod kojih se ibuprofen primenjivao oralno. Primećene su depresija centralnog nervnog sistema, epileptični napadi, gastrointestinalne smetnje, bradikardija, hipotenzija, apneja, poremećena funkcija bubrega i hematurija.

Zabeleženo je da teži slučajevi predoziranja (sa dozama većim od 1000 mg/kg) izazivaju komu, metaboličku acidozu i prolaznu bubrežnu insuficijenciju. Svi pacijenti su se oporavili nakon standardne terapije. Objavljen je samo jedan zabeleženi smrtni ishod: nakon prekomerne doze od 469 mg/kg, kod šenaestomesečnog deteta se razvila epizoda apneje sa napadima i fatalnom aspiracionom pneumonijom. Terapija za predoziranje ibuprofenom je prvenstveno suportivna.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Ostali preparati u terapiji bolesti srca ATC šifra: C01 EB16

Ibuprofen je NSAIL lek koji ima anti-inflamatorno, analgetsko i antipiretičko dejstvo. Ibuprofen je racemska smeša S (+) i R (-) enantiomera. *In vivo* i *in vitro* studije ukazuju da je S (+) izomer odgovoran za kliničku aktivnost. Ibuprofen je neselektivni inhibitor ciklooksigenaze, s posledičnom inhibicijom sinteze prostaglandina.

Kako su prostaglandini povezani sa održavanjem *ductus arteriosus* otvorenim nakon rođenja, veruje se da je inhibicija sinteze prostaglandina glavni metabolizam delovanja ibuprofena kod ove indikacije.

U ispitivanju odnosa doza-odgovor za lek Pedeo kod 40 prevremeno rođenih beba, stopa zatvaranja *ductus arteriosus*, povezana sa primenjivanjem doze od 10-5-5 mg/kg bila je 75% (6/8), kod novorođenčadi gestacijske starosti od 27-29 nedelja i 33% (2/6) kod novorođenčadi gestacijske starosti od 24-26 nedelja.

U poređenju sa primenom radi lečenja profilaktička primena leka Pedeo tokom prva 3 dana života (sa početkom u toku prvih 6 sati po rođenju) kod prevremeno rođenih beba gestacijske starosti ispod 28 nedelja bila je praćena povećanom incidencom bubrežne insuficijencije i neželjenih plućnih reakcija uključujući hipoksiju, plućnu hipertenziju, plućno krvarenje u poređenju sa primenom radi lečenja. Nasuprot tome, profilaktička primena leka Pedeo bila je povezana i sa smanjenom incidencom neonatalnog intraventrikularnog krvarenja III-IV stepena i primenom hirurške ligacije duktusa.

5.2. Farmakokinetički podaci

Distribucija

Iako je primećena velika raznovrsnost među prevremeno rođenim bebama, gornja granica za koncentraciju u plazmi je izmerena oko 35-40 mg/L nakon primene prve doze od 10 mg/kg kao i nakon poslednje doze

održavanja, bez obzira na gestacijsku i postnatalnu starost. Rezidualne koncentracije su oko 10–15 mg/L 24 sata nakon poslednje doze od 5 mg/kg.

Koncentracija S-enantiomera u plazmi je mnogo viša od koncentracije R-enantiomera, u čemu se ogleda nagla hiralna inverzija R- u S-formu u proporciji koja je slična onoj kod odraslih oko 60%.

Prividni volumen distribucije je u proseku 200 mL/kg (od 62 do 350 prema različitim studijama). Srednji volumen distribucije može zavistiti od stanja *ductus arteriosus* i opada kako se *ductus* zatvara.

In vitro studije ukazuju na to da, slično ostalim NSAIL lekovima, ibuprofen se u velikoj meri vezuje za albumin u plazmi, iako se čini da je to znatno manje (95 %) u poređenju sa vezivanjem u plazmi odraslih osoba (99%). Ibuprofen se takmiči sa bilirubinom oko vezivanja sa albuminom u serumu novorođenčeta i kao posledica toga nekonjugovana frakcija bilirubina može biti povećana pri visokim koncentracijama ibuprofena.

Eliminacija

Stopa eliminacije je znatno niža u odnosu na izlučivanje kod starije dece ili odraslih, sa poluvremenom eliminacije procenjenim na približno 30 sati (16-43). Klirens oba enantiomera se povećava sa gestacijskom starošću, bar u periodu između 24. i 28. nedelje.

Farmakokinetički-farmakodinamski odnos

Kod prevremeno rođenih beba ibuprofen znatno smanjuje koncentraciju prostaglandina i njihovih metabolita u plazmi, naročito PGE2 i 6-keto-PGF-1-alpha. Niske vrednosti su se održavale i do 72 sata kod novorođenčadi koja su primila 3 doze ibuprofena, dok je naknadno povećanje koncentracije zabeleženo 72 sata nakon primenjene samo 1 doze ibuprofena.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Nema drugih relevantnih pretkliničkih podataka o bezbednosti primene osim podataka koji su uključeni u druge odeljke ovog Sažetka karakteristika leka. Izuzev ispitivanja akutne toksičnosti nisu sprovedena druga ispitivanja sa lekom Pedeo na mladim životinjama.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Trometamol;

Natrijum-hlorid;

Natrijum-hidoksid (za podešavanje pH vrednosti);

Hlorovodonična kiselina 25% (za podešavanje pH vrednosti);

Voda za injekcije.

6.2. Inkompatibilnost

Ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima osim onih koji su navedeni u odeljku 6.6.

Lek Pedeo rastvor ne sme doći u kontakt sa bilo kakvim kiselim rastvorom kao što su neki antibiotici i diuretici. Ispiranje linije za infuziju mora se obaviti između svake primene leka (videti odeljak 6.6).

6.3. Rok upotrebe

4 godine

Kako bi se izbegla potencijalna mikrobiološka kontaminacija lek bi trebalo koristiti odmah posle prvog otvaranja.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Ovaj lek ne zahteva posebne temperaturne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je bezbojna staklena ampula (staklo hidrolitičke otpornosti tip I) sa plavim prstenom na vratu ampule, zapremine 2 mL.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 4 staklene ampule postavljene u zaštitni uložak od sušteraste mase i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Kao i kod svih lekova za parenteralnu upotrebu, pre upotrebe potrebno je vizuelno proveriti da ampule leka Pedeo ne sadrže strane čestice i da je očuvan integritet pakovanja. Ampule su predviđene za samo jednu upotrebu, svaki neiskorišćeni deo se mora baciti.

Hlorheksidin se ne sme koristiti za dezinfekciju vrata ampule jer nije kompatibilan sa rastvorom leka Pedeo. Stoga se za dezinfekciju ampule, pre upotrebe, preporučuje etanol 60% ili izopropil alkohol 70%.

Da bi se izbegla interakcija antiseptika sa rastvorom leka Pedeo, pri dezinfekciji vrata ampule, ampula mora biti potpuno suva pre otvaranja.

Potrebna količina leka koju treba primeniti novorođenčetu utvrđuje se na osnovu njegove telesne mase i potrebno je primeniti intravenski u vidu kratke infuzije u trajanju od preko 15 minuta, najbolje nerazblaženo.

Koristite samo rastvor natrijum-hlorida 9 mg/mL za injekcije (0,9% fiziološki rastvor) ili rastvor glukoze 50 mg/mL (5%) za injekcije, kako biste prilagodili zapreminu injekcije.

Pri određivanju ukupne zapremine rastvora koji se putem injekcije primenjuje prevremeno rođenoj bebi, treba uzeti u obzir ukupan dnevni unos tečnosti. Maksimalnu zapreminu tečnosti od 80 mL/kg dnevno prvog dana nakon rođenja treba poštovati, a zatim je postepeno povećavati tokom sledećih 1-2 nedelje (oko 20 mL/kg telesne mase porođajne težine na dan) do maksimalne dnevne zapremine od 180 mL/kg porođajne telesne mase na dan.

Pre i nakon primene leka Pedeo, kako bi se izbegao kontakt sa bilo kakvim kiselim rastvorom, ispirajte infuzionu liniju duže od 15 minuta koristeći 1,5 do 2 mL rastvora natrijum-hlorida 9 mg/mL (0,9% fiziološki rastvor) za injekcije ili rastvora glukoze 50 mg/mL (5%) za injekcije

Nakon prvog otvaranja ampule, sva neiskorišćena količina leka mora se baciti.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

CLINRES FARMACIJA D.O.O.BEOGRAD

Pariske komune 11/13

Beograd – Novi Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

515-01-04123-18-003

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 10.04.2014.

Datum poslednje obnove dozvole: 10.10.2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Oktobar, 2019.