

Pedea®

M R EF

Recordati

Injektionsvätska, lösning 5 mg/ml
(Klar, färglös till svagt gulaktig lösning.)

Andra preparat för hjärtbehandling.

Aktiv substans:

Ibuprofen

ATC-kod:

C01EB16

Läkemedel från Recordati omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 07-11-2022.

Indikationer

Behandling av en hemodynamisk signifikant öppetstående *ductus arteriosus* hos prematura nyfödda spädbarn med en gestationsålder under 34 veckor.

Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne;
- Livshotande infektion;
- Aktiv blödning, särskilt intrakraniell eller gastrointestinal blödning;
- Trombocytopeni eller koagulationsdefekter;
- Signifikant nedsättning av njurfunktion;
- Kongenital hjärtsjukdom i vilken ductus arteriosus måste vara öppen för att tillräckligt pulmonalt och systemiskt blodflöde ska kunna upprätthållas (t.ex. pulmonal atresi, allvarlig Fallots tetrad, allvarlig aortakoarktation);
- Känd eller misstänkt nekrotiserande enterokolit.

Dosering

Behandling med Pedea skall endast utföras på en neonatal intensivvårdsavdelning under uppsikt av en erfaren neonatolog.

Dosering

En behandling definieras som tre intravenösa injektioner av Pedea givna med 24 timmars mellanrum. Den första injektionen bör ges efter de första 6 levnadstimmarna.

Dosen justeras med avseende på kroppsvikt enligt följande:

- Första injektionen: 10 mg/kg,
- Andra och tredje injektionen: 5 mg/kg.

Om anuri eller manifest oliguri inträffar efter den första eller andra dosen ska inte nästa dos ges förrän urinutsöndringen har återgått till normala nivåer.

Om *ductus arteriosus* inte sluts 48 timmar efter den sista injektion en eller om den öppnas igen kan ännu en behandlingskur på tre doser ges enligt ovan.

Om tillståndet är oförändrat efter den andra behandlingen kan operation av öppetstående *ductus arteriosus* vara nödvändig.

Administreringssätt

Endast för intravenös användning.

Pedea bör administreras som en kort infusion under en 15-minutersperiod, helst utspädd. Om det är nödvändigt kan injektionsvolymen justeras med antingen natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska (lösning) eller glukos 50 mg/ml (5 %) injektionsvätska (lösning). Oanvänd lösning bör kasseras.

Den totala volymen av injicerad lösning bör tas med i beräkningen av den totala dagliga vätskevolym som administreras.

Varningar och försiktighet

Innan administrering av Pedea bör en ekokardiografisk undersökning göras för att detektera en hemodynamisk signifikant öppetstående *ductus arteriosus* och för att exkludera pulmonal hypertension och ductusberoende kongenital hjärtsjukdom.

Eftersom profylaktisk användning under de första tre dagarna efter födseln (med början inom 6 timmar efter födseln) hos prematura nyfödda spädbarn med en gestationsålder på under 28 veckor associerades med en ökning av pulmonala och renala biverkningar, bör inte Pedea användas profylaktiskt vid någon gestationsålder (se avsnitt Biverkningar och Farmakodynamik). Framför allt rapporterades allvarlig hypoxemi med pulmonal hypertension hos tre nyfödda inom en timme efter att den första infusionen påbörjats. Detta gick tillbaka inom 30 minuter efter påbörjad inhalering av kväveoxid. Om hypoxemi uppkommer under eller efter infusion av Pedea, bör noggrann uppmärksamhet ägnas åt lungtrycket.

Eftersom ibuprofen har visat sig förskjuta bilirubin från dess bindningställe på albumin *in vitro*, kan risken för bilirubin-encefalopati hos prematura nyfödda spädbarn öka (se avsnitt Farmakokinetik). Ibuprofen bör därför inte användas till spädbarn med markant förhöjd bilirubinkoncentration.

Då ibuprofen är ett icke-steroidalt antiinflammatoriskt läkemedel (NSAID) kan det maskera vanliga tecken och symtom på infektion. Pedea måste därför användas med försiktighet vid samtidig infektion (se även avsnitt Kontraindikationer).

Pedea bör administreras med försiktighet för att undvika extravasation samt eventuell påföljande irritation i vävnader.

Eftersom ibuprofen kan inhibera aggregeringen av trombocyterna bör prematura nyfödda barn övervakas med hänsyn till blödningsrisken.

Eftersom ibuprofen kan minska clearance av aminoglykosider, är noggrann övervakning av serumnivån av dessa rekommenderad vid samtidig administrering av ibuprofen.

Noggrann monitorering av både renala och gastrointestinala funktioner rekommenderas.

Allvarliga hudreaktioner

Allvarliga hudreaktioner, varav vissa livshotande, inräknat exfoliativ dermatit, Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys har rapporterats i sällsynta fall vid användning

av NSAID preparat (se avsnitt Biverkningar). Patienter verkar löpa störst risk för dessa reaktioner tidigt under behandlingen, då reaktionen oftast uppträder inom behandlingens första månad. Akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP) har rapporterats i samband med läkemedel som innehåller ibuprofen. Behandling med ibuprofen ska avslutas vid första tecken och symtom på allvarliga hudreaktioner, såsom hudutslag, sår på slemhinnor eller något annat tecken på överkänslighet.

Det har visat sig att stängningsfrekvensen av *ductus arteriosus* hos prematura nyfödda spädbarn med en gestationsålder under 27 veckor är låg (33 till 50 %) vid rekommenderade dosregimer (se avsnitt Farmakodynamik).

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (15 mg) per 2 ml, d.v.s. är i huvudsak "natriumfritt".

Interaktioner

Användning av Pedea samtidigt med följande läkemedel rekommenderas inte:

- diuretika: ibuprofen kan reducera effekten av diuretika; diuretika kan öka risken för nefrontoxicitet av NSAIDs i dehydrerade patienter.
- antikoagulantia: ibuprofen kan öka effekten av antikoagulantia och öka risken för blödning.
- kortikosteroider: ibuprofen kan öka risken för gastrointestinal blödning.
- kväveoxid: eftersom båda de medicinska produkterna inhiberar funktionen av blodplättar kan kombinationen av dessa i teorin öka risken för blödning.

- andra NSAIDs: samtidig användning av mer än ett NSAID bör undvikas på grund av den ökade risken för biverkningar.
- aminoglykosider: eftersom ibuprofen kan minska clearance av aminoglykosider kan samtidig administrering öka risken för nefrotoxicitet och ototoxicitet (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Graviditet

Ej relevant.

Amning

Ej relevant.

Trafik

Ej relevant.

Biverkningar

Idag finns data tillgängliga från ungefär 1000 prematura barn både från litteraturen gällande ibuprofen och från kliniska studier med Pedea. Orsakssambandet mellan rapporterade biverkningar och Pedea är svårbedömt då dessa kan vara relaterade till både hemodynamiska konsekvenser av öppetstående *ductus arteriosus* och direkta effekter av ibuprofen.

Rapporterade biverkningar finns listade nedan med hänsyn till frekvens och organklass. Frekvenserna definieras som: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$) och mindre vanliga ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Blodet och lymfsystemet	
-------------------------	--

	<i>Mycket vanlig:</i> Trombocytopeni, Neutropeni
Centrala och perifera nervsystemet	<i>Vanliga:</i> Intraventrikulär blödning, Periventrikulär leukomalasi
Andningsvägar bröstkorg och mediastinum	<i>Mycket vanliga:</i> Bronkopulmonal dysplasi* <i>Vanlig:</i> Pulmonal blödning <i>Mindre vanlig:</i> Hypoxemi*
Magtarmkanalen	<i>Vanlig:</i> Nekrotiserande enterokolit, Intestinal perforering <i>Mindre vanlig:</i> Gastrointestinal blödning <i>Ingen känd frekvens:</i> Ventrikelperforation
Njurar och urinvägar	<i>Vanlig:</i> Oliguri, vätskeretention, Hematuri <i>Mindre vanlig:</i> Akut njursvikt
Undersökningar	<i>Mycket vanlig:</i> Ökat kreatinin i blodet, minskat natrium i blodet
Hud och subkutan vävnad	<i>Ingen känd frekvens:</i> Akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP)
*se nedan	

I en kurativ klinisk studie med 175 prematura nyfödda spädbarn med en gestationsålder under 35 veckor, var förekomsten av bronkopulmonal dysplasi vid en ålder på 36 veckors efter befruktning 13/81 (16 %) för indometacin jämfört med 23/94 (24 %) för ibuprofen.

I en klinisk studie där Pedea administrerades profylaktiskt inom loppet av de första sex timmarna efter födseln, rapporterades allvarlig hypoxemi med pulmonal hypertension hos tre nyfödda spädbarn med en gestationsålder under 28 veckor. Detta inträffade inom en timme efter den första infusionen och gick tillbaka inom 30 min efter påbörjad inhalering av kväveoxid. Det har även kommit rapporter efter godkännandet för försäljning om pulmonal hypertension när Pedea administrerades till prematura, nyfödda spädbarn i ett behandlingssammanhang.

Överdoser

Inga fall av överdosering har rapporterats med intravenös ibuprofen hos prematura nyfödda spädbarn.

Överdos har emellertid beskrivits hos spädbarn och barn som har administrerats oral ibuprofen: CNS-depression, kramper, gastrointestinala störningar, bradykardi, hypotension, apné, onormal renal funktion och hematuri har observerats.

Det har rapporterats att kraftig överdosering (upp till mer än 1000 mg/kg) inducerar koma, metabolisk acidosis och övergående njursvikt. Alla patienterna återhämtade sig med standardbehandling. Endast ett registrerat dödsfall har publicerats: efter en överdos på 469 mg/kg, utvecklade ett 16 månader gammalt barn en apnéisk episod med anfall och fatal aspirationspneumoni.

Behandlingen av ibuprofenöverdos är huvudsakligen symtomatisk.

Farmakodynamik

Ibuprofen är en NSAID med antiinflammatorisk, analgetisk och antipyretisk effekt. Ibuprofen är en racemisk blandning av S (+) och R (-) enantiomerer. *In vivo* och *in vitro* studier indikerar att S(+) isomeren är ansvarig för den kliniska effekten. Ibuprofen är en icke-selektiv inhibitor av cyklooxygenas vilket leder till en reducerad syntes av prostaglandiner.

Eftersom prostaglandiner är involverade i öppethållandet av *ductus arteriosus* efter födseln tror man att denna effekt är den huvudsakliga verkningsmekanismen för ibuprofen vid denna indikation.

I en dos-responsstudie med Pedea hos 40 prematura nyfödda spädbarn var stängningshastigheten av *ductus arteriosus* associerad med 10-5-5 mg/kg-dosregimen, 75 % (6/8) hos nyfödda med en gestationsålder på 27-29 veckor och 33 % (2/6) hos nyfödda med en gestationsålder på 24-26 veckor.

Profylaktisk användning av Pedea under de första tre dagarna efter födseln (med början inom de första sex timmarna efter födseln) hos prematura nyfödda spädbarn med en gestationsålder under 28 veckor associerades med en ökad incidens av njursvikt och pulmonala biverkningar inklusive hypoxi, pulmonal hypertension, pulmonal blödning, jämfört med kurativ användning. Däremot var incidensen av neonatal grad III-IV intraventrikulär blödning och kirurgisk ligering associerad med profylaktisk användning av Pedea lägre.

Farmakokinetik

Distribution

Trots att en stor variabilitet har observerats i den prematura populationen, har maximala plasmakoncentrationer uppmätts till

35-40 mg/l efter en initial bolusdos på 10 mg/kg och likaså efter den sista underhållsdosen, oavsett gestationsålder och postnatal ålder. Residuala koncentrationer ligger runt 10-15 mg/l 24 timmar efter den sista dosen på 5 mg/kg.

Plasmakoncentrationerna för S-enantiomeren är mycket högre än de för R-enantiomeren. Detta återspeglar en snabb kiral inversion från R- till S-form i motsvarande förhållande som hos vuxna (ungefär 60 %).

Den synbara distributionsvolymen är i genomsnitt 200 ml/kg (62 till 350 enligt olika studier). Den centrala distributionsvolymen kan bero på status på ductus och minskar allteftersom ductus stänger.

In vitro studier pekar på att ibuprofen, i likhet med andra NSAIDs, är starkt bundet till plasmaalbumin. Detta tycks dock vara signifikant lägre (95 %) jämfört med vuxen plasma (99 %).

Ibuprofen konkurrerar med bilirubin om bindningen till albumin i serumet hos nyfödda spädbarn. Följaktligen kan den fria fraktionen bilirubin öka vid höga koncentrationer av ibuprofen.

Elimination

Eliminationshastigheten är markant lägre än hos äldre barn och vuxna, halveringstiden för elimination uppskattas till ca 30 timmar (16-43). Clearance för de båda enantiomererna ökar med gestationsålder, åtminstone i perioden 24-28 veckor.

PK-PD samband

Hos prematura nyfödda reducerar ibuprofen plasmakoncentrationerna av prostaglandiner och dess metaboliter signifikant, speciellt PGE₂ och 6-keto-PGF-1-alfa. Nivåerna höll sig låga i upp till 72 timmar hos nyfödda som fick tre doser ibuprofen.

Efter endast en dos ibuprofen observerades en ökning av koncentrationerna vid 72 timmar.

Prekliniska uppgifter

Det finns inga prekliniska data av relevans för säkerhetsbedömningen, utöver vad som redan har beaktats i produktresumé. Med undantag av en akut toxicitetsstudie har inga ytterligare studier med Pedea gjorts på juvenila djur.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Varje ml av lösningen innehåller 5 mg ibuprofen.

Varje ampull à 2 ml innehåller 10 mg ibuprofen.

Hjälpämnen: Varje ml innehåller 7,5 mg natrium.

Förteckning över hjälpämnen

Trometamol,

Natriumklorid,

Natriumhydroxid (för korrigering av pH),

Saltsyra 25 % (för korrigering av pH),

Vatten för injektionsvätskor.

Blandbarhet

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns under avsnitt Hantering, hållbarhet och förvaring.

Pedea-lösning får inte komma i kontakt med några sura lösningar såsom vissa typer av antibiotika eller diuretika. Infusionsslangen måste rengöras mellan administrering av olika produkter (se avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering).

Miljöpåverkan

Ibuprofen

Miljörisk: Risk för miljöpåverkan av ibuprofen kan inte uteslutas då ekotoxikologiska data saknas.

Nedbrytning: Det kan inte uteslutas att ibuprofen är persistent, då data saknas.

Bioackumulering: Ibuprofen har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100) = 1.37 \cdot 10^{-6}$$

$$\cdot A(100 - R)$$

$$\text{PEC} = 28.94 \mu\text{g/L}$$

Where:

A = 211 215.6728 kg (210 472.4563 kg ibuprofen, 467.9202 kg dexibuprofen, 275.2963 kg ibuprofen-D,L-lysine) (total sold amount API in Sweden year 2022, data from IQVIA) (Ref I).

R = 0 % removal rate

P = number of inhabitants in Sweden = $10 \cdot 10^6$

V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default) (Ref. II)

D = factor for dilution of waste water by surface water flow = 10 (ECHA default) (Ref. II)

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Risk of environmental impact of ibuprofen cannot be excluded, since no ecotoxicity data are available.

Degradation

The potential for persistence of ibuprofen cannot be excluded, due to lack of data.

Bioaccumulation

Partitioning coefficient:

e.g. $\log D_{ow} = 0.45$ at pH 7.4 (Ref III)

Justification of chosen bioaccumulation phrase: Since $\log D_{ow} < 4$ at pH 7.4, the substance has low potential for bioaccumulation.

References

- I. Data from IQVIA "Consumption assessment in kg for input to environmental classification v1 - updated 2023 (data 2022)".
- II. ECHA, European Chemicals Agency. 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment.
- III. Chemspider. 2023.
<http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.3544.html>

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

4 år

För att undvika eventuell mikrobiologisk kontaminering, bör produkten användas omedelbart efter öppnandet.

Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Särskilda anvisningar för destruktion

Som för alla parenterala produkter bör ampullerna med Pedea inspekteras visuellt med hänsyn till partiklar innan användning. Kontrollera också att förpackningen är oskadd. Ampullerna är endast avsedda för engångsbruk, och oanvänd lösning måste kasseras.

Klorhexidin skall ej användas som desinfektion av ampullen eftersom det ej är kompatibelt med Pedea lösningen. På grund av detta skall, vid desinfektion av ampullen före användning, antingen 60% etanol eller 70% isopropyl alkohol användas. Då ampullen har desinfekterats skall den, för att motverka interaktion med Pedea lösningen, vara fullständigt torr innan den används.

Den volym som ska ges till spädbarnet bestäms utifrån kroppsvikt och injiceras intravenöst som en kort infusion under en 15-minutersperiod, helst outspädd.

Endast natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska (lösning) eller glukos 50 mg/ml (5 %) lösning får användas för justering av injektionsvolymen.

Den totala volymen av lösningen som injiceras till prematura spädbarn bör tas med i beräkningen av den totala dagliga volym som administreras. En maximal volym på 80 ml/kg/dag på första dagen efter födseln bör vanligtvis respekteras; denna bör ökas

progressivt under de följande 1-2 veckorna (ungefär 20 ml/kg födelsevikt/dag) upp till en maximal volym på 180 ml/kg födelsevikt/dag.

För att undgå kontakt med sura medicinska produkter måste infusionsslangen rengöras under 15 minuter innan och efter administrering av Pedea med 1,5 till 2 ml av antingen natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska (lösning) eller glukos 50 mg/ml (5 %) lösning.

När ampullen väl har öppnats ska oanvänd lösning kasseras.

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Injektionsvätska, lösning.

Klar, färglös till svagt gulaktig lösning.

Förpackningsinformation

Injektionsvätska, lösning 5 mg/ml Klar, färglös till svagt gulaktig lösning.

4 x 2 milliliter ampull (fri prissättning), EF