

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

PROSTIVAS 0,5 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 milliliter innehåller 0,5 mg alprostadil.

Hjälpämne med känd effekt:

Prostivas innehåller 790 mg vattenfri etanol i varje 1 ml-injektionsflaska vilket motsvarar 790 mg/ml (79 % w/v).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Beskrivning av läkemedlet: Klar, färglös lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Alprostadil är avsett för palliativ, inte kurativ, behandling för att temporärt hålla ductus arteriosus öppen tills korrigerande eller palliativ kirurgi kan utföras på nyfödda som har medfött hjärtfel och som är beroende av att ductus arteriosus är öppen för att överleva. Sådana medfödda hjärtfel inkluderar exempelvis atresi i mitralklaff, atresi i pulmonalklaff, pulmonalklaffstenos, atresi i trikuspidalklaff, Fallots tetrad, utvecklingsabnormitet i aortabågen, aortastenosen eller transposition av de stora blodkärlen med eller utan andra fel.

Endast personal med medicinsk utbildning får använda koncentrat till infusionsvätska, lösning med alprostadil under omständigheter där pediatrika patienter kan få intensivvård och en barnintensivvårdsavdelning finns tillgänglig vid behov.

4.2 Dosering och administreringsätt

Vanligtvis startas infusionen med en dos som varierar från 0,05 till 0,1 mikrogram alprostadil per kg kroppsvikt per minut. När behandlingssvaret har uppnåtts ska infusionen minskas till den lägsta möjliga doseringen vid vilken den önskade effekten bibehålls. En lämplig infusionshastighet vid underhållsbehandling är ofta 0,01 mikrogram/kg/min.

Om den inledande dosen på 0,1 mikrogram/kg/min är otillräcklig kan dosen försiktigt ökas till högst 0,4 mikrogram/kg/min. I allmänhet förbättras dock inte svaret av att man ökar dosen. Det rekommenderas att Prostivas-koncentrat till infusionsvätska ges som en kontinuerlig infusion i en stor ven. Det kan också ges genom en navelartärkateter som placeras vid den dukala öppningen. Syresättningen i blodet (pO₂) ökar på ett liknande sätt oavsett administreringsväg.

Administrering av infusion: En infusionspump med steglös hastighetsjustering ska användas till infusionen för att uppnå önskad effekt.

Spädning: 1 Prostivas-ampull (= 500 mikrogram PGE₁/1 ml) späds med 100 ml 0,9 % natriumkloridlösning för infusion eller 5 % steril glukoslösning för infusion. Eftersom alprostadil är instabilt ska det förvaras i kylskåp (2–8 °C). Färska alprostadilspädningar ska förberedas var 24:e timme. Spädningar som är äldre än 24 timmar ska kasseras.

Infusionshastighet 0,6 ml/kg/h =
 0,01 ml/kg/min =
 0,05 mikrogram/kg/min i.v.

Alprostadilkoncentrationerna (mikrogram/ml) som anges i tabellen uppnås genom att 100, 250 och 500 mikrogram alprostadil tillsätts i de angivna mängderna av ett spädningsmedel.

Total volym	Tillsättning av alprostadil (mikrogram)		
	100 mikrogram (0,2 ml)*	250 mikrogram (0,5 ml)*	500 mikrogram (1,0 ml)*
250 ml	0,4	1,0	2,0
100 ml	1,0	2,5	5,0
50 ml	2,0	5,0	10,0
25 ml	4,0	10,0	20,0

*tillsättning i milliliter.

Beräkning av infusionshastigheten:

Infusionshastighet (ml/h) = $\frac{\text{dosering (mikrogram/kg/min)} \times \text{patientens kroppsvikt (kg)} \times 60 \text{ min/h}}{\text{den resulterande koncentrationen som ska användas (mikrogram/ml)}}$

Ett exempel: Ett nyfött barn med en vikt på 2,8 kg ska administreras 0,1 mikrogram/kg/min alprostadil när den resulterande koncentrationen som ska användas är 5 mikrogram/ml:

Infusionshastighet (ml/h) = $\frac{0,1 \text{ mikrogram/kg/min} \times 2,8 \text{ kg} \times 60 \text{ min/h}}{5 \text{ mikrogram/ml}} = 3,36 \text{ ml/h}$

Pediatrisk population

Prostivas innehåller en mängd etanol som sannolikt påverkar barn (se avsnitt 4.4).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Användningen av alprostadil ska undvikas hos nyfödda barn med respiratoriskt distressyndrom (RDS, hyalinmembransjukdom). Sjukdomen kan ibland feltolkas som cyanotisk hjärtsjukdom (begränsat blodflöde till lungorna). Om det inte finns någon lättillgänglig diagnosutrustning ska diagnosen baseras på förekomsten av cyanos (pO₂ mindre än 40 torr) och begränsat blodflöde till lungorna som bekräftas genom röntgen.

4.4 Varningar och försiktighet

Alprostadil ska endast administreras av välutbildad sjukvårdspersonal och på inrättningar där det finns en barnintensivvårdsavdelning.

Apné förekommer hos cirka 10 till 12 procent av nyfödda med medfödda hjärtfel som får alprostadil (prostaglandin E₁). Apné observeras oftast hos nyfödda som väger mindre än 2 kg vid födseln och uppkommer vanligtvis under den första timmen efter att infusionen har inletts.

Detta läkemedel ska endast användas under omständigheter där eventuell respiratorisk suppression kan

behandlas snabbt. Om spädbarnet behöver flyttas till ett annat sjukhus ska en andningsslang vanligtvis sättas in före flytten.

Patologiska studier av ductus arteriosus och lungartärer hos spädbarn som behandlas med prostaglandin E₁ har visat histologiska förändringar som är associerade med den försvagande effekten på dessa strukturer. Specificiteten och den kliniska relevansen av dessa resultat är inte kända.

Långvariga infusioner av alprostadil har orsakat kortikal proliferation i rörbenen hos nyfödda. Proliferationen upphörde hos spädbarnen efter utsättande av läkemedlet.

Försvagning av ductus arteriosus-kärlväggen och lungartärer har huvudsakligen rapporterats vid långvarig administrering.

Administreringen av alprostadil till nyfödda kan orsaka ventrikeltömningsobstruktion sekundärt till hyperplasi i antrum. Denna effekt tycks vara relaterad till behandlingens längd samt kumulativ dos av läkemedlet.

Nyfödda barn som får alprostadil i rekommenderade doser i mer än 120 timmar ska övervakas noggrant för att upptäcka eventuell hyperplasi i antrum och ventrikeltömningsobstruktion.

Läkemedlet ska infunderas under så kort tid som möjligt och med en så låg dos som möjligt som ger önskad effekt. Riskerna som är associerade med långvarig alprostadilinfusion ska vägas mot de potentiella fördelarna för det kritiskt sjuka spädbarnet.

Eftersom prostaglandin E₁ (alprostadil) är starkt hämmande för trombocyttaggregation ska försiktighet iakttas vid användning hos nyfödda med blödningstendens.

Artärtrycket ska mätas regelbundet hos alla nyfödda, med en navelartärkateter, auskultation eller en Doppler-transduktor. Om artärtrycket sjunker avsevärt ska infusionshastigheten minskas omedelbart.

Hos spädbarn med begränsat blodflöde till lungorna är ökningen av syresättningen av blodet omvänt proportionerlig till pO₂-värdena före behandlingen. Till följd av detta uppnås det bästa terapeutiska svaret hos patienter med låga pO₂-värden (mindre än 40 torr) och endast ett litet terapeutiskt svar uppnås hos patienter med höga pO₂-värden (mer än 40 torr). Hos spädbarn med begränsat blodflöde till lungorna mäts den terapeutiska effekten genom förbättrad syresättning av blodet. Hos spädbarn med begränsat systemiskt blodflöde mäts den terapeutiska effekten genom förbättrat systemiskt blodtryck och pH-värden i blodet.

Information om hjälpämne

Varje 1 ml-injektionsflaska med Prostivas innehåller 790 mg vattenfri etanol (se avsnitt 2), vilket motsvarar mindre än 20 ml öl eller 8 ml vin.

Ett exempel på etanolexponering baserat på en infusionshastighet på 0,1 mikrogram/kg/minut under 24 timmar (se avsnitt 4.2) är följande:

Administrering av 0,576 ml av detta läkemedel till ett barn som är 1 månad gammalt och väger 2 kg ger en exponering av 227,52 mg etanol per kg, vilket kan orsaka förhöjd alkoholkoncentration i blodet (BAC) motsvarande ungefär 37,9 mg/100 ml.

Som jämförelse, för en vuxen som dricker ett glas vin eller 500 ml öl, är alkoholkoncentrationen i blodet troligtvis ungefär 50 mg/100 ml.

Etanolinnehållet i denna beredning påverkar sannolikt barn. Dessa effekter kan innefatta somnolens och beteendeförändringar.

Eftersom detta läkemedel administreras långsamt under 24 timmar kan effekten av alkohol vara lägre (se avsnitt 4.2).

Samtidig användning av läkemedel som innehåller t.ex. propylenglykol eller etanol, kan leda till ackumulering av etanol och orsaka biverkningar, särskilt hos yngre barn med låg eller outvecklad metaboliseringsförmåga.

Etanolinnehållet i detta läkemedel ska noggrant övervägas för följande patientgrupper som löper högre risk för etanolrelaterade biverkningar:

- Patienter med leversjukdom
- Patienter med epilepsi

Mängden etanol i detta läkemedel kan påverka effekten av andra läkemedel.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktioner har rapporterats mellan alprostadil och standardläkemedlen som används för att behandla nyfödda med medfödda hjärtfel. Standardläkemedlen som används vid behandling består vanligtvis av antibiotika (t.ex. penicillin eller gentamicin), vasopressorer (t.ex. dopamin), hjärtglykosider och diuretika (t.ex. furosemid).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Ej relevant.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ej relevant.

4.8 Biverkningar

De flesta biverkningarna orsakade av alprostadilinfusioner som har upptäckts hos nyfödda med medfödda hjärtfel och som är beroende av att ductus arteriosus är öppen för att överleva är associerade med kända farmakologiska effekter av alprostadil.

Följande biverkningar har observerats och rapporterats vid behandling med alprostadil (434 nyfödda behandlade) med följande frekvenser: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$).

Systemorganklass	Frekvens	Biverkningar
Metabolism och nutrition	Vanliga	Hypokalemi
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Epileptiska anfall
Hjärtat	Vanliga	Bradykardi, hypotension, takykardi
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Mycket vanliga	Apné
Magtarmkanalen	Vanliga	Diarré
	Mindre vanliga	Ventrikeltömningsobstruktion, hypertrofi av magsäcksslemhinnan
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mindre vanliga	Exostos
Blodkärl	Mindre vanliga	Vaskulär skörhet
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga	Övergående feber
	Vanliga	Kutan vasodilatation (rodnad)*

*Denna biverkning är direkt relaterad till administreringsvägen och är mer frekvent vid intraarteriell

administrering.

Sambandet mellan följande biverkningar och alprostadil är okänt: sepsis (1,6 %), disseminerad intravasal koagulation (1,1 %), hjärtstillestånd (1,1 %), ödem (1,1 %).

Långvariga infusioner av alprostadil har visat sig orsaka kortikal proliferation i rörbenen.

Patologiska studier av ductus arteriosus och lungartärer hos spädbarn som behandlades med prostaglandin E₁ har visat histologiska förändringar som är kompatibla med försvagning av dessa strukturer. Specificiteten och den kliniska signifikansen av dessa resultat är inte kända.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

Webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Överdoser av läkemedlet kan orsaka apné, bradykardi, feber, hypotension och rodnad. Om apné eller bradykardi uppträder ska infusionen avbrytas och lämplig behandling sättas in. Försiktighet ska iaktas om infusionen återupptas. Om feber eller hypotension uppträder ska infusionshastigheten minska till dess att dessa symtom försvinner. Rodnad beror vanligtvis på felaktig placering av navelartärkatetern och kan oftast lindras genom omplacering av kateterspetsen.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: prostaglandiner, **ATC-kod:** C01EA01

Alprostadil (prostaglandin E₁) är en naturlig fettsyra med flera farmakologiska effekter. De mest betydande är vasodilatation, hämmande av trombocytaggregation och stimulering av glatt muskulatur i tarm och uterus. När 1 till 10 mikrogram/kg alprostadil administreras intravenöst till däggdjur minskar den perifera resistensen, vilket leder till minskat blodtryck. Dessutom ökar hjärtminutvolym och hjärtfrekvens.

Den glatta muskulaturen i ductus arteriosus är särskilt känslig mot effekterna av alprostadil: substansen relaxerar prover tagna från ductus hos lamm avsevärt. Alprostadil återöppnar även stängd ductus hos nyfödda råttor, kaniner och lamm. Baserat på dessa resultat har användningen av alprostadil studerats hos spädbarn med medfödda fel som reducerar det pulmonella eller systemiska blodflödet och hos spädbarn där bibehållande av adekvat syresättning av blodet och lägre perfusion är beroende av att ductus arteriosus är öppen. I studierna reagerade hälften av spädbarnen med begränsat blodflöde till lungorna på alprostadilinfusion: pO₂ för blod ökade med minst 10 torr (medelökning på cirka 14 torr och medelökning av syremättnaden på cirka 23 %). Det bästa behandlingssvaret uppnåddes generellt hos patienter som inte var mer än 4 dagar gamla med låga pO₂-värden före behandlingen. Hos spädbarn med begränsat systemiskt blodflöde ledde alprostadil ofta till ökat pH-värde i acidosis, ökat systemiskt blodtryck och minskad kvot mellan pulmonellt artärtryck och aortatryck.

Verkningsmekanism: Verkningsmekanismen för alprostadil är okänd. Naturliga prostaglandiner kan

dock hjälpa till att hålla ductus arteriosus öppen genom att relaxera den glatta muskulaturen i ductus. Prostivas-koncentrat till infusionsvätska som ges som en kontinuerlig intraarteriell eller intravenös infusion dilaterar ductus arteriosus hos nyfödda.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Alprostadil är en naturlig komponent i vävnaden hos däggdjur, men dess koncentrationer är normalt för låga för tillförlitlig mätning. Intravenöst eller intraarteriellt administrerad alprostadil metaboliseras snabbt hos djur och människor och distribueras i hela kroppen, med undantag för det centrala nervsystemet, där distributionen tydligt är mindre omfattande. Om lungorna fungerar normalt metaboliseras alprostadil i lungorna i stor utsträckning: 68–70 % hos människor, 87–95 % hos hundar och 90 % hos katter och kaniner. Den uppskattade halveringstiden för alprostadil och dess cirkulerande huvudmetabolit (13,14-dihydro-15-oxoprostaglandin E₁) i plasma är 5–10 minuter när 0,2 till 0,5 mikrogram alprostadil administreras till människor som en intravenös engångsdos. En annan metabolit som uppmäts i betydande koncentrationer i plasma hos både råttor och hundar är 15-oxoprostaglandin E₁. Den biologiska aktiviteten för båda dessa metaboliter är mycket lägre än för alprostadil. Metaboliterna av alprostadil elimineras huvudsakligen via njurarna. Ingen oförändrad alprostadil har uppmäts i urin. Utsöndringen av metaboliter i urin och avföring är fullständig inom 24 timmar efter att läkemedlet administreras. Det finns ingen evidens på vävnadsretention av alprostadil och dess metaboliter.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Inga långsiktiga karcinogenicitets- eller fertilitetsstudier har utförts. Ingen mutagenes har påvisats i Ames-analyser eller analyser med alkalisk eluering.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Etanol, vattenfri

6.2 Inkompatibiliteter

Om ospätt Prostivas-koncentrat till infusionsvätska kommer i direkt kontakt med en infusionsflaska av plast kan mjukgöringsmedel från flaskans väggar hamna i lösningen. Lösningen kan bli grumlig och plastens utseende kan förändras. Om detta händer ska lösningen kasseras och plastflaskan bytas ut mot en ny. Reaktionen beror på koncentrationen. För att förhindra att Prostivas-koncentrat till infusionsvätska blir grumlig ska den tillsättas direkt i infusionslösningen så att direkt kontakt med plastflaskan undviks.

6.3 Hållbarhet

Koncentrat till infusionsvätska: 3 år.

Utspätt koncentrat till infusionsvätska: Utspädningar av Prostivas-koncentrat till infusionsvätska är kemiskt och fysiskt stabila i 8 timmar efter spädning vid rumstemperatur, eller 24 timmar i kylskåp. Den utspädda lösningen ska användas omedelbart av mikrobiologiska anledningar. Om den inte används omedelbart ansvarar användaren för förvaringstiden och förvaringsförhållanden före användning, vilka normalt inte ska överstiga 24 timmar vid 2 till 8 °C, såvida inte spädningen har gjorts under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C).

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Ampuller gjorda av typ I-glas: 1 ml

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Koncentrat till infusionsvätska måste spädas före användning.

Se avsnitt 4.2 *Dosering och administreringsätt, Spädning*. Spädningar som är äldre än 24 timmar ska kasseras.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pfizer Oy
Datagränden 4
00330 Helsingfors.

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

9661

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 11 maj 1988

Datum för den senaste förnyelsen: 15 januari 2010

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

8.7.2021