

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Prostivas 0,5 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Alprostadil 0,5 mg/ml

Hjelpestoff med kjent effekt:

Prostivas inneholder 790 mg vannfri etanol i hvert av hetteglassene på 1 ml. Dette tilsvarer 790 mg/ml (79 % w/v).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Palliativ behandling for midlertidig å holde ductus arteriosus åpen hos nyfødte med ductusavhengig medfødt hjertedefekt, inntil korrigerende eller pallativ kirurgi kan utføres.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Gis helst via kontinuerlig i.v. infusjon. Alternativt kan preparatet gis ved at arteriekateteret i navlestrengen plasseres i ductusåpningen. Infusjonen startes med en dose på 0,05- 0,1 µg/kg/minutt. Når terapeutisk svar oppnås, minskes infusjonshastigheten til den lavest mulige med vedvarende effekt. Hvis initialdosen er utilstrekkelig, kan den med forsiktighet økes til 0,4 µg/kg/minutt. Effekten av alprostadil (PGE₁) hos nyfødte med begrenset blodgjennomstrømning i lungene måles ved å monitorere bedring av oksygennivået i blodet. Hos spedbarn med hemmet systemisk blodgjennomstrømning måles effekten ved å monitorere bedringen i systemisk blodtrykk og blodets pH. Se punkt 6.6 for tilberedning.

Pediatrisk populasjon

Prostivas inneholder en mengde med etanol som sannsynligvis vil påvirke barn (se pkt. 4.4).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet (alprostadil) eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Skal ikke anvendes hos nyfødte med "Respiratory Distress Syndrome".

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Alprostadil skal kun administreres av helsepersonell med nødvendig opplæring, og i lokaler med tilgang til intensivbehandling av barn.

Apné kan inntreffe hos ca. 10-12 % av nyfødte med medfødte hjertefeil som behandles med alprostadil (PGE₁). Apné oppstår oftest hos nyfødte, spesielt hos de som veier mindre enn 2 kg ved fødselen, og opptrer vanligvis i løpet av infusjonens første time. Alprostadil (PGE₁) skal derfor kun brukes når respirasjonshjelp er lett tilgjengelig.

Alprostadil er en potent hemmer av trombocyttaggregasjonen, og preparatet skal anvendes med forsiktighet hos nyfødte med blødningstendenser.

Alprostadil bør tilføres på kortest mulig tid og ved den laveste dosen som er nødvendig for å gi ønsket effekt. Risikoen ved langtids infusjon av alprostadil bør vurderes i forhold til de mulige positive effektene av alprostadil administrasjon som kan oppnås hos disse kritisk syke spedbarna.

Det arterielle blodtrykket bør overvåkes ved hjelp av umbilikalt arteriekateter, auskultasjon eller ved hjelp av Doppler transduser. Hvis blodtrykket skulle synke betraktelig, bør infusjonshastigheten umiddelbart reduseres.

Hvis apné eller bradykardi inntreffer, skal infusjonen stoppes. Forsiktighet iakttas hvis infusjonen gjenopptas. Hvis feber eller hypotensjon oppstår, skal infusjonshastigheten reduseres til disse symptomene opphører. Hudrødme er vanligvis forårsaket av feilaktig plassering av det intraarterielle kateter og kan vanligvis reduseres ved å endre plassering av kateterspissen.

Patologistudier av ductus arteriosus og pulmonære arterier hos spedbarn som er behandlet med prostaglandin E₁ har avdekket histologiske endringer relatert til svekket effekt av disse venene. Spesifisitet eller klinisk relevans av disse resultatene er ikke kjent. Svekkelse av ductus arteriosusveggen og pulmonale arterier er rapportert spesielt ved forlenget administrasjon.

Det er rapportert tilfeller av kortikal proliferasjon av lange knokler hos nyfødte ved langtids infusjon med alprostadil (PGE₁). Den kortikale proliferasjonen gikk tilbake etter seponering.

Alprostadil bør ikke brukes til nyfødte (eller spedbarn) med "respiratory distress syndrome" (hyalin membran-sykdom). Differensialdiagnose skal alltid stilles for å skille mellom "respiratory distress syndrome" og cyanotisk hjertelidelse (begrenset pulmonal blodstrøm). Dersom fullstendig diagnose ikke er umiddelbart tilgjengelig, skal diagnostiseringen baseres på forekomst av cyanose (pO₂ mindre enn 40 torr) og røntgen som viser begrenset pulmonal blodstrøm.

Administrasjon av alprostadil til nyfødte (eller spedbarn) kan resultere i obstruksjon i mage/tarm - kanalen sekundært til antral hyperplasi. Denne effekten synes å være relatert til varigheten av terapien og kumulative doser av legemiddelet. Nyfødte (eller spedbarn) som får alprostadil (PGE₁) i anbefalte doser i mer enn 120 timer bør monitoreres nøye etter tegn på antral hyperplasi eller obstruksjon i mage/tarm kanalen.

Hos nyfødte (eller spedbarn) med nedsatt pulmonal blodstrøm er oksygeneringsøkningen motsatt proporsjonal av tidligere pO₂ verdier, dvs. det oppnås bedre effekt hos pasienter med lave pO₂-verdier (mindre enn 40 mm Hg), mens pasienter med høye pO₂ verdier (mer enn 40 mm Hg) vanligvis har

minimal effekt. Hos nyfødte (eller spedbarn) med nedsatt pulmonal blodstrøm, måles effekten av alprostadil ved monitorering av økning i blodoksygenering. Hos nyfødte (eller spedbarn) med nedsatt pulmonal blodstrøm bestemmes effekten ved å overvåke økning i systemisk blodtrykk og pH i blodet.

Informasjon om hjelpestoff

Hvert 1 ml hetteglass med Prostivas inneholder 790 mg vannfri etanol (se pkt. 2). Dette tilsvarer mindre enn 20 ml øl eller 8 ml vin.

Her følger et eksempel på etanoleksponering basert på en infusjonshastighet på 0,1 µg/kg/min tilført over 24 timer (se pkt. 4.2):

Administrering av 0,576 ml av dette legemidlet til et 1 måned gammelt barn som veier 2 kg, fører til en etanoleksponering på 227,52 mg/kg, noe som kan forårsake en økning i blodalkoholkonsentrasjonen (BAC) på omtrent 37,9 mg per 100 ml.

Til sammenligning vil BAC-nivået til en voksen som drikker et glass vin eller 500 ml øl, ligge rundt 50 mg per 100 ml.

Det er sannsynlig at etanolinnholdet i dette preparatet påvirker barn. Disse virkningene kan omfatte søvnighet og atferdsendringer.

Da dette legemidlet gis langsomt over 24 timer, kan effekten av etanol bli redusert (se pkt. 4.2).

Samtidig administrering med legemidler som inneholder f.eks. propylenglykol eller etanol kan føre til akkumulering av etanol og forårsake bivirkninger, spesielt hos yngre barn med lav eller umoden metabolisme.

Etanolinnholdet i dette legemidlet må vurderes nøye hos følgende pasientgrupper som kan ha høyere risiko for etanolrelaterte bivirkninger:

- pasienter med leversykdom
- pasienter med epilepsi

Etanolmengden i dette legemidlet kan endre virkningen av andre legemidler.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Det er ikke rapportert legemiddelinteraksjoner med alprostadil og standardbehandling til nyfødte (eller spedbarn) med medfødte hjertefeil.

Standardbehandling inkluderer antibiotika slik som penicillin eller gentamycin; vasopressorer slik som dopamin eller isoproterenol; hjerteglykosider; og diuretika slik som furosemid.

Prostaglandiner kan potencere effekten av oxytocin.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Ikke relevant.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Ikke relevant.

4.8 Bivirkninger

De vanligste bivirkningene som er observert ved alprostadil infusjon hos nyfødte (og spedbarn) med

medfødte duktalavhengige hjertefeil som ble behandlet med alprostadil var relatert til legemidlets farmakologiske effekter.

Følgende bivirkninger er observert og rapportert under behandling med alprostadil (436 behandlede nyfødte) med følgende frekvenser: Svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$, til $\leq 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10000$ til $\leq 1/1000$); svært sjeldne ($\leq 1/10000$).

Organklasse	Frekvens	Bivirkning
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Vanlige	Hypokalemi
Nevrologiske sykdommer	Vanlige	Kramper
Hjertesykdommer	Vanlige	Bradykardi, hypotensjon, takykardi
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Svært vanlige	Apné
Gastrointestinale sykdommer	Vanlige	Diaré
	Mindre vanlige	Gastrisk obstruksjon, hypertrofi i mageslimhinnen
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Mindre vanlige	Eksostose
Karsykdommer	Mindre vanlige	Skjørhet i blodkar
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært vanlige	Forbigående pyreksi
	Vanlige	Vasodilatasjon av huden (rødme)*

*Dette er den eneste bivirkningen som er direkte relatert til administrasjonsvei og forekommer med høyere frekvens ved intra-arteriell administrasjon.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Apné, bradykardi, feber, hypotensjon og hudrødme kan være tegn på overdosering. Dersom apné eller bradykardi oppstår skal infusjonen stoppes og passende korrigerende behandling initieres. Forsiktighet bør utvises dersom behandling gjenopptas. Hvis pyreksi eller hypotensjon oppstår, skal infusjonshastigheten reduseres til symptomene avtar. Rødme skyldes vanligvis feil plassering av intra-arterielt kateter og lindres vanligvis ved å flytte enden av kateteret.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Prostagradin til hjerteterapi. ATC-kode: CO1 E AO1.

Virkningsmekanisme:

Alprostadil er prostaglandin E₁ (PGE₁). Alprostadil gir perifer vasodilatasjon, hemmer trombocyttaggregasjonen og stimulerer den glatte muskulaturen i tarmkanal og livmor.

Farmakodynamiske effekter:

Den glatte muskulaturen i ductus arteriosus er spesielt følsom overfor alprostadil som er i stand til å åpne å holde ductus arteriosus åpen hos barn som er avhengig av denne sirkulasjonsvei for å kunne overleve. Effekten er mest uttalt før 4 døgns alder.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Distribusjon:

Fordeles i hele kroppen, men har redusert distribusjon til CNS.

Biotransformasjon:

Må gis som kontinuerlig pga. den raske metabolismen, som for det meste skjer i lungene.

Den viktigste metabolitten i plasma er 13,14- dihydro - 15-oxoprostaglandin E₁, som har en betydelig redusert biologisk aktivitet sammenlignet med modersubstansen.

Eliminasjon: Størstedelen elimineres via nyrene i form av polare metabolitter. Utskillelsen er tilnærmet fullstendig innen 24 timer etter tilførselen. Det ble ikke funnet uforandret PGE₁ i urinen 24 timer etter administrasjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Langtids-karcinogenitetstester eller fertilitetstester er ikke blitt utført.
Det har ikke vært funnet potensiale for mutagenitet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Etanol (dehydrert) ad 1 ml
Nitrogen

6.2 Uforlikeligheter

Det er ikke rapportert om interaksjoner mellom alprostadil og standard terapi gitt spedbarn.
Ufortynnet Prostivas som kommer i direkte kontakt med plastikkbeholdere vil føre til at plastifiseringsmiddel lekker ut fra sideveggene. Oppløsningen kan bli disig og utseende av beholderen endres. Hvis dette oppstår, bør oppløsningen kastes og plastikkbeholderen byttes. Dette er et konsentrasjons avhengig fenomen. For å minimalisere muligheten for at dette skal skje bør Prostivas tilsettes infusjonen direkte slik at kontakt med veggene i plastikkbeholderen unngås.

6.3 Holdbarhet

3 år

Ferdig blandet oppløsning er holdbar 8 timer ved høyst 25 °C eller i kjøleskap i 24 timer.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares kjølig (2 °-8 °C).

6.5 Emballasje (type og innhold)

1ml klar PH. Eur, type 1 glass ampulle.
5x1 ml

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Instruksjoner vedrørende bruk:

Fortynnes før bruk med glukose 50mg/ml. Fortynninger og infusjonshastigheter som gir en dosering på 0,05 µg/kg/minutt:

Tilsett 1 ml Prostivas til	Konsentrasjon av fortynnet oppløsning (µg/ ml)	Infusjonshastighet (ml/kg/minutt)
500 ml	1	0, 05
200 ml	2,5	0, 02
100 ml	5	0, 01
50 ml	10	0, 005

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Pfizer AS, Lysaker, Norge

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

7205

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 7. oktober 1987

Dato for siste fornyelse: 7. oktober 2007

10. OPPDATERINGSDATO

13.09.2021