

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Prostivas 0,5 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml koncentrat till infusionsvätska innehåller: alprostadil 0,5 mg.

Hjälpämne med känd effekt:

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

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Palliativ behandling för att temporärt hålla ductus arteriosus öppen hos nyfödda med ett medfött hjärtfel och en ductusberoende cirkulation, till dess att korrigerings- eller palliativ kirurgi kan utföras.

4.2 Dosering och administreringsätt

Ges kontinuerligt helst via intravenös infusion. Alternativt kan preparatet administreras genom en artärkateter i navelsträngen placerad i ductusöppningen.

Infusionen påbörjas med en dos av 0,05 mikrogram/kg/minut. Även lägre initialdoser har använts. Den största kliniska erfarenheten finns emellertid med dosen 0,05-0,1 mikrogram/kg/minut. Om initialdosen är otillräcklig, kan den försiktigt ökas upp till 0,4 mikrogram/kg/minut. Sedan terapeutiskt svar erhållits, minskas infusionshastigheten till den lägsta möjliga med bibehållen effekt.

Spädningsföreskrifter:

Före användning ska Prostivas spädas med isoton glukos alternativt natriumklorid.

Spädningar och infusionshastigheter som ger en dosering av 0,05 mikrogram/kg/minut:

Tillsätt 1 ml Prostivas till isoton glukos	Koncentration av erhållen lösning (mikrogram/ml)	Infusionshastighet (ml/kg/min)
500 ml	1	0,05
200 ml	2,5	0,02
100 ml	5	0,01
50 ml	10	0,005

Pediatriisk population

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

4.3 Kontraindikationer

- Nyfödda barn med "Respiratory Distress Syndrome", se avsnitt 4.4.
- Överkänslighet mot den aktiva substansen (alprostadil) eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Innan behandling påbörjas, bör kontakt tas med barnkardiolog för diskussion om indikation och praktiskt handläggande av terapin.

Alprostadil ska endast ges av välutbildad sjukvårdspersonal och där intensivvårdsutrustning för barn finns tillgänglig.

Apné kan inträffa hos 10-12 % av nyfödda barn med medfött hjärtfel som behandlas med alprostadil (PGE1). Apné observeras oftast hos nyfödda barn, särskilt hos nyfödda barn som väger mindre än 2 kg vid födseln, och förekommer oftast under första timmen av infusionen. Alprostadil ska därför endast användas då andningshjälp finns omedelbart tillgänglig.

Infusionen av alprostadil ska ges under kortast möjliga tid och av den lägsta dos som behövs för att ge önskat terapeutiskt svar. Riskerna vid långvarig infusion av alprostadil ska utvärderas i förhållande till den eventuella nyttan som dessa svårt sjuka barn kan ha av administreringen.

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

Proliferation av kortex i rörbenen har rapporterats hos nyfödda barn vid långvariga infusioner av alprostadil (PGE1). Proliferationen i kortex hos barn gick tillbaka efter utsättande av läkemedlet.

Försiktighet bör iakttas vid behandling av barn med transposition av de stora kärlen, om ballongseptostomi ej utförts.

Eftersom prostaglandin E1 är en potent hämmare av trombocytaggregationen, ska alprostadil användas med försiktighet hos nyfödda barn (och spädbarn) med blödningstendenser.

Alprostadil ska inte användas hos nyfödda barn (eller spädbarn) med "Respiratory Distress Syndrome" (hyalinmembransjukdom). En differentialdiagnos bör alltid göras mellan "Respiratory Distress Syndrome" och cyanotisk hjärtsjukdom (minskat blodflöde till lungorna). Om fullständiga diagnostiska resultat inte är tillgängliga omedelbart, bör en möjlig diagnos av minskat blodflöde till lungorna baseras på förekomsten av cyanos (pO2 mindre än 40 torr) och resultat från röntgen.

Det arteriella blodtrycket bör övervakas genom kateter i navelartären, auskultation eller med doppler. Om blodtrycket skulle sjunka avsevärt, bör infusionshastigheten omedelbart minskas.

Försvagning av lungartärerna och kärlväggen i ductus arteriosus har främst rapporterats vid långvarig administrering.

Administreringen av alprostadil till nyfödda barn (eller spädbarn) kan leda till en ventrikeltömningsobstruktion sekundärt till hyperplasi i antrum. Denna effekt tycks vara relaterad till behandlingens längd samt kumulativ dos av läkemedlet. Nyfödda barn (eller spädbarn) som får

alprostadil i rekommenderade doser i mer än 120 timmar bör övervakas noggrant med avseende på eventuella tecken på antral hyperplasi och ventrikeltömningsobstruktion.

Hos nyfödda barn (eller spädbarn) med minskat blodflöde till lungorna är ökningen av syresättningen omvänt proportionell till tidigare pO₂-värden, d.v.s. bättre effekt erhöles hos patienter med låga pO₂-värden (mindre än 40 mmHg), medan patienter med höga pO₂-värden (mer än 40 mmHg) oftast erhöil minimal effekt. Hos nyfödda barn (eller spädbarn) med minskat blodflöde till lungorna, mäts effekten av alprostadil genom observation av ökningen av syresättningen i blodet. Hos nyfödda barn (eller spädbarn) med minskat systemiskt blodflöde fastställs effekten genom observation av ökningen av systemiskt blodtryck och pH i blodet.

Information om hjälpämne

Varje 1 ml ampull 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 rapporter om interaktioner mellan alprostadil och standardbehandling för nyfödda barn (eller spädbarn) med medfött hjärtfel har förekommit.

Standardbehandling inkluderar antibiotika (t.ex. penicillin eller gentamicin), vasopressorer (t.ex. dopamin och isoproterenol), hjärtglykosider och diuretika (t.ex. furosemid).

Prostaglandiner kan potentiella effekten av oxytocin.

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 vanligast förekommande biverkningarna vid infusion av alprostadil hos nyfödda barn (och spädbarn) med ductusberoende medfött hjärtfel som behandlats med alprostadil var relaterade till läkemedlets farmakologiska effekter.

Följande biverkningar har observerats och rapporterats vid behandling med alprostadil (436 behandlade nyfödda barn) med följande frekvenser: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$).

Systemorganklass	Frekvens	Biverkningar
Metabolism och nutrition	Vanliga	Hypokalemi
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Kramper
Hjärtat	Vanliga	Bradykardi, hypotension, takykardi
Andningsvägar, bröstkorg 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 (hudrodnad)*

* Denna biverkning är den enda som är direkt relaterad till administreringssättet och förekommer oftare vid intraarteriell administrering.

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 (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Apné, bradykardi, feber, hypotension och hudrodnad kan vara tecken på överdosering. Om apné eller bradykardi inträffar, ska infusionen avbrytas och lämplig återställande behandling inledas. Försiktighet ska iaktas om behandlingen återupptas. Om feber eller hypotension uppträder ska infusionshastigheten minskas tills dessa symtom upphör. Hudrodnad beror vanligtvis på felaktig placering av den intraarteriella katetern och kan oftast lindras genom att placeringen av kateterspetsen ändras.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Prostaglandiner, ATC-kod: C01EA01

Alprostadil (prostaglandin E1) är en endogen substans som åstadkommer perifer vasodilatation, hämmar trombocytaggregationen samt stimulerar glatt muskulatur. Den glatta muskulaturen i ductus arteriosus är speciellt känslig för alprostadil, som kan öppna och behålla ductus arteriosus öppen hos barn som är beroende av detta kärl för sin överlevnad.

På grund av den snabba metabolismen måste alprostadil ges som kontinuerlig infusion. Effekten inträder inom 30 minuter efter påbörjad infusion. Behandlingen är mest effektiv om barnets ålder understiger 96 timmar.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Alprostadil distribueras ut i hela kroppen. I CNS är dock distributionen kraftigt reducerad. Metabolismen sker till största delen i lungan. Den viktigaste metaboliten i plasma är 13,14-dihydro-15-oxoprostaglandin E1, som har en kraftigt reducerad biologisk aktivitet jämfört med modersubstansen. Största delen av alprostadil elimineras via njurarna i form av polära metaboliter. Utsöndringen är i det närmaste fullständig efter 24 timmar.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

-

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Etanol, vattenfri.

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 4.2.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad förpackning: 3 år.

Färdigberedd lösning är hållbar i 8 timmar vid högst 25 °C respektive 24 timmar i kylskåp (2 °C – 8 °C).

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C – 8 °C).

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Ampull 5 × 1 ml.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pfizer AB
113 63 Stockholm

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

10400

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 13 juni 1986

Datum för den senaste förnyelsen: 01 juli 2010

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-06-05