

## ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΓΙΑ ΤΟ ΧΡΗΣΤΗ

### 1. Προσδιορισμός φαρμακευτικού προϊόντος

#### 1.1 Ονομασία:

PROSTIN VR ®

#### 1.2 Σύνθεση: Δραστική ουσία:

Κάθε ml ενέσιμου διαλύματος περιέχει: Alprostadil 0,5 mg

#### Άλλα συστατικά:

Dehydrated Alcohol, Nitrogen.

#### 1.3 Φαρμακοτεχνική μορφή

Ενέσιμο Διάλυμα

#### 1.4 Περιεκτικότητα

0,5 mg/ 1ml AMP

#### 1.5 Περιγραφή-συσκευασία

Κουτί 5 φυσιγγίων του 1 ml.

Φυσιγγα: - ανταποκρίνεται στις προδιαγραφές της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας για υδρολυτικό γυαλί της κατηγορίας I  
- αχρωμάτιστο γυαλί  
- χρωματιστοί δακτύλιοι ταυτότητας

#### 1.6 Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία

Φάρμακο παθήσεων του καρδιαγγειακού συστήματος.

#### 1.7 Υπεύθυνος κυκλοφορίας

Pfizer Hellas A.E.,  
Λ. Μεσογείων 243,  
154 51, Ν. Ψυχικό

Τηλ.: 210 6785800

#### 1.8 Παρασκευαστής

Pfizer Manufacturing Belgium N.V., Puurs, Βέλγιο

#### Συσκευαστής

Φαμαρ Α.Β.Ε. (Δ. Εργοστ. Αυλώνα)

Γερολυμάτος Π.Ν. ΑΕΒΕ (Εργ/σιο Β')

### 2. ΤΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΓΝΩΡΙΖΕΙ Ο ΑΣΘΕΝΗΣ ΓΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΟ

#### 2.1 Γενικές πληροφορίες

Η αλπροσταδύλη (PGE<sub>1</sub>) διαστέλλει τον βοτάλλειο πόρο στα βρέφη, χαλαρώνοντας εξ όσων φαίνεται τους λείους μύες και μ' αυτόν τον τρόπο συμβάλλει στη διατήρηση του ανοίγματος. Επίσης χαλαρώνει του λείους μύες σε άλλα μέρη του αγγειακού συστήματος κι έτσι χαμηλώνει την πίεση του αίματος.

#### 2.2 Ενδείξεις

Η αλπροσταδύλη (PGE<sub>1</sub>) ενδείκνυται για την ανακουφιστική, όχι οριστική, θεραπεία με σκοπό να διατηρηθεί προσωρινά η βατότητα του αρτηριακού πόρου, έως ότου είναι εφικτό να πραγματοποιηθεί διορθωτική ή παρηγορητική χειρουργική επέμβαση, σε νεογνά με συγγενή καρδιοπάθεια εξαρτώμενη από τον βοτάλλειο (αρτηριακό) πόρο. Συγγενή

καρδιακά ελλείμματα είναι, μεταξύ άλλων, ατρησία της μιτροειδούς βαλβίδας, ατρησία της πνευμονικής, στένωση της πνευμονικής, ατρησία της τριγλώχινης βαλβίδας, τετραλογία του Fallot, έλλειψη συνέχειας μεταξύ ανιούσας και κατιούσας αορτής, στένωση του ισθμού της αορτής, μετάθεση των μεγάλων αγγείων με ή χωρίς άλλα ελλείμματα.

### **2,3 Αντενδείξεις**

Καμία.

### **2.4 Ειδικές προφυλάξεις και προειδοποιήσεις κατά τη χρήση**

Άπνοια εκδηλώνεται στο 10-12% περίπου των νεογνών με συγγενή καρδιακά ελλείμματα που λαμβάνουν θεραπεία με αλπροσταδύλη (PGE<sub>1</sub>). Η άπνοια παρατηρείται πολύ συχνά στα νεογνά, ιδίως σε εκείνα που έχουν βάρος γέννησης λιγότερο από 2,0 kg, και συνήθως εμφανίζεται κατά την πρώτη ώρα έγχυσης του φαρμάκου. Συνεπώς, η αλπροσταδύλη (PGE<sub>1</sub>) θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο όταν υπάρχει άμεσα διαθέσιμη δυνατότητα για παροχή αναπνευστικής βοήθειας.

Παθολογοανατομικές μελέτες του αρτηριακού πόρου και των πνευμονικών αρτηριών, σε βρέφη που έλαβαν θεραπεία με προσταγλανδίνη E<sub>1</sub>, έδειξαν ιστολογικές μεταβολές συμβατές με εξασθένηση αυτών των δομών. Δεν είναι γνωστή η ειδικότητα ούτε η κλινική σημασία αυτών των ευρημάτων.

Υπερπλασία του οστικού φλοιού των μακρών οστών έχει αναφερθεί σε σκύλους και νεογνά κατά τη διάρκεια μακροχρόνιων εγχύσεων αλπροσταδύλης (PGE<sub>1</sub>). Η υπερπλασία του οστικού φλοιού στα βρέφη υποχώρησε μετά τη διακοπή του φαρμάκου.

Η χορήγηση αλπροσταδύλης (PGE<sub>1</sub>) σε νεογνά μπορεί να επιφέρει απόφραξη της εξόδου του στομάχου, δευτεροπαθή της υπερπλασίας του άντρου. Η επίδραση αυτή φαίνεται ότι σχετίζεται με τη διάρκεια της θεραπείας και την αθροιστική δόση του φαρμάκου. Τα νεογνά που λαμβάνουν αλπροσταδύλη (PGE<sub>1</sub>) στις συνιστώμενες δόσεις για περισσότερο από 120 ώρες θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για ενδείξεις υπερπλασίας του άντρου και απόφραξης του πυλωρού. Η διάρκεια έγχυσης της αλπροσταδύλης (PGE<sub>1</sub>) θα πρέπει να είναι όσο το δυνατόν πιο βραχεία και στη χαμηλότερη δόση που μπορεί να επιφέρει το επιθυμητό αποτέλεσμα. Οι κίνδυνοι από τη μακροχρόνια έγχυση αλπροσταδύλης (PGE<sub>1</sub>) θα πρέπει να σταθμίζονται έναντι του πιθανού οφέλους, που μπορεί να αποκομίσουν από τη χορήγησή της στα βρέφη αυτά, που βρίσκονται σε κρίσιμη κατάσταση.

Η αρτηριακή πίεση θα πρέπει να παρακολουθείται περιοδικά μέσω καθετήρα στην ομφαλική αρτηρία, με ακρόαση ή με μετατροπέα Doppler. Σε περίπτωση σημαντικής πτώσης της αρτηριακής πίεσης, θα πρέπει να ελαττωθεί αμέσως ο ρυθμός έγχυσης.

Δεδομένου ότι η προσταγλανδίνη E<sub>1</sub> είναι ισχυρός αναστολέας της συσσώρευσης αιμοπεταλίων, η αλπροσταδύλη (PGE<sub>1</sub>) θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή στα νεογνά με αιμορραγική διάθεση.

Η αλπροσταδύλη (PGE<sub>1</sub>) δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε νεογνά με σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας (νόσος υάλινης μεμβράνης). Θα πρέπει να τεθεί διαφορική διάγνωση μεταξύ συνδρόμου αναπνευστικής δυσχέρειας και κυανωτικής συγγενούς καρδιοπάθειας (περιορισμένη πνευμονική ροή αίματος). Σε περίπτωση που δεν υπάρχουν άμεσα διαθέσιμα διαγνωστικά μέσα, η διάγνωση θα πρέπει να βασιστεί στην παρουσία κυάνωσης (pO<sub>2</sub> μικρότερη από 40 torr) και ακτινογραφικές ενδείξεις περιορισμένης πνευμονικής ροής αίματος.

Δεν έχουν διεξαχθεί μακροχρόνιες μελέτες καρκινογένεσης και γονιμότητας.

Οι δοκιμασίες Ames και Αλκαλικής Έκλυσης δεν έδειξαν δυνατότητα μεταλλαξιογένεσης.

Η αλπροσταδύλη (PGE<sub>1</sub>) θα πρέπει να χορηγείται μόνο από εκπαιδευμένο ιατρικό προσωπικό σε εγκαταστάσεις όπου οι παιδιατρικοί ασθενείς μπορούν να έχουν πρόσβαση σε παιδιατρική μονάδα εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ).

Στα βρέφη με περιορισμένη πνευμονική ροή αίματος, η αύξηση της οξυγόνωσης του αίματος είναι αντιστρόφως ανάλογη των τιμών της pO<sub>2</sub> προ θεραπείας, δηλαδή οι ασθενείς με χαμηλές τιμές pO<sub>2</sub> (κάτω από 40 torr) έχουν καλύτερη ανταπόκριση, και οι ασθενείς με υψηλές τιμές pO<sub>2</sub> (πάνω από 40 torr) έχουν συνήθως μικρή ανταπόκριση.

Στα βρέφη με περιορισμένη πνευμονική ροή αίματος, η αποτελεσματικότητα της αλπροσταδύλης (PGE<sub>1</sub>) μπορεί να μετρηθεί με παρακολούθηση της βελτίωσης στην οξυγόνωση του αίματος. Στα βρέφη με περιορισμένη συστηματική ροή αίματος, η αποτελεσματικότητα μπορεί να μετρηθεί με παρακολούθηση της βελτίωσης στη συστηματική αρτηριακή πίεση και στο pH του αίματος.

### **Κύηση και γαλουχία**

Δεν χορηγείται σε εγκύους, γι'αυτό δεν έχουν διενεργηθεί μακροχρόνιες μελέτες γονιμότητας.

### **2.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα ή ουσίες**

Δεν έχουν αναφερθεί φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ της αλπροσταδύλης (PGE<sub>1</sub>) και της κλασικής θεραπείας που χρησιμοποιείται στα νεογνά με συγγενή καρδιακά ελλείμματα.

Η κλασική θεραπεία περιλαμβάνει αντιβιοτικά, όπως πενικιλίνες ή γενταμικίνη, αγγειοσυσταλτικά, όπως ντοπαμίνη ή ισοπροτερενόλη, καρδιακές γλυκοσίδες, και διουρητικά, όπως η φουροσεμίδη.

### **2.6 Δοσολογία**

Η προτιμώμενη οδός χορήγησης για την αλπροσταδύλη (PGE<sub>1</sub>) είναι με συνεχή ενδοφλέβια έγχυση σε μία μεγάλη φλέβα. Εναλλακτικά, το φάρμακο μπορεί να εγχέεται μέσω καθετήρα στην ομφαλική αρτηρία, με το άκρο του τοποθετημένο στο άνοιγμα του αρτηριακού πόρου. Οι αυξήσεις της οξυγόνωσης του αίματος (pO<sub>2</sub>) είναι παρόμοιες και με τις δύο οδούς χορήγησης.

Η έγχυση ξεκινά κατά κανόνα με ρυθμό 0,05 έως 0,1 μικρογραμμάρια αλπροσταδύλης (PGE<sub>1</sub>) ανά χιλιοστόγραμμο σωματικού βάρους ανά λεπτό. Δόσεις έναρξης χαμηλότερες από αυτές έχουν χρησιμοποιηθεί με φαινομενικά καλή ανταπόκριση, αλλά πρόκειται κυρίως για αδημοσίευτες αναφορές. Η μεγαλύτερη εμπειρία είναι με 0,1 μικρογραμμάρια/kg/min. Αφού επιτευχθεί θεραπευτική ανταπόκριση (αύξηση της pO<sub>2</sub> σε νεογνά με περιορισμένη πνευμονική ροή αίματος ή αύξηση της συστηματικής αρτηριακής πίεσης και του pH του αίματος σε νεογνά με περιορισμένη συστηματική ροή αίματος), ο ρυθμός έγχυσης θα πρέπει να μειωθεί στη χαμηλότερη δυνατή δόση που θα διατηρήσει την επιθυμητή ανταπόκριση.

Σε περίπτωση που δεν είναι επαρκής ο αρχικός ρυθμός των 0,1 μικρογραμμάτων/kg/min, η δόση μπορεί να αυξηθεί προσεκτικά σε 0,4 μικρογραμμάρια/kg/min. Ωστόσο, κατά κανόνα, οι υψηλότεροι ρυθμοί έγχυσης δεν προκαλούν μεγαλύτερο αποτέλεσμα.

Λόγω της αστάθειάς της, η αλπροσταδύλη (PGE<sub>1</sub>) θα πρέπει να φυλάσσεται σε ψυγείο στους 2°-8°C. Νέα διαλύματα αλπροσταδύλης θα πρέπει να ετοιμάζονται (PGE<sub>1</sub>) κάθε 24 ώρες. Να απορρίπτετε οποιοδήποτε διάλυμα έχει μείνει αχρησιμοποίητο για περισσότερο από 24 ώρες.

Λόγω της χαμηλής συγκέντρωσης αλπροσταδίνης (PGE<sub>1</sub>) που θα χρησιμοποιείται, συνιστώνται οι ακόλουθες οδηγίες για την αραιώση του φαρμάκου:

Αραιώστε την επιθυμητή ποσότητα αλπροσταδίνης (PGE<sub>1</sub>) με στείρο ενέσιμο χλωριούχο νάτριο ή στείρα ενέσιμη δεξτρόζη (ή γλυκόζη). Αν το αδιάλυτο PROSTIN VR ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΟ Ενέσιμο διάλυμα έρθει απευθείας σε επαφή με πλαστικό περιέκτη, οι πλαστικοποιητικές ουσίες αποχωρίζονται από τα πλευρικά τοιχώματα. Το διάλυμα μπορεί να γίνει θολό και μπορεί να αλλάξει η εμφάνιση του περιέκτη. Αν συμβεί κάτι τέτοιο, θα πρέπει να απορριφθεί το διάλυμα και να αντικατασταθεί ο πλαστικός περιέκτης. Το φαινόμενο αυτό φαίνεται ότι εξαρτάται από τη συγκέντρωση. Για να ελαχιστοποιηθεί η πιθανότητα σχηματισμού θολερότητας, το PROSTIN VR ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΟ Ενέσιμο διάλυμα θα πρέπει να προστίθεται απευθείας στο ενδοφλέβιο διάλυμα προς έγχυση, αποφεύγοντας την επαφή με τα τοιχώματα του πλαστικού περιέκτη. Να αραιώνετε προς όγκους κατάλληλους για το διαθέσιμο σύστημα χορήγησης.

Οι ακόλουθες συγκεντρώσεις αλπροσταδίνης (mcg/mL) επιτυγχάνονται προσθέτοντας 100-, 250-, και 500-mcg αλπροσταδίνης σε διάφορους όγκους διαλύτη:

Συνολικός όγκος	Μικρογραμμάρια αλπροσταδίνης που προστίθεται		
	100 mcg (0,2 ml)**	250 mcg (0,5ml)**	500 mcg (1 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

\*\* όγκος φύσιγγας που λαμβάνεται

$$\text{Ρυθμός Έγχυσης (ml/hr)} = \frac{\text{Δόση (mcg/kg/min)} \times \text{βάρος ασθενή (kg)} \times 60 \text{ min/hr}}{\text{Τελική Συγκέντρωση προς χρήση (mcg/ml)}}$$

Παράδειγμα: Για να χορηγηθούν 0,1 mcg/kg/min σε νεογνό με βάρος 2,8 kg, χρησιμοποιώντας τελική συγκέντρωση αλπροσταδίνης 5 mcg/ml:

$$\text{Ρυθμός Έγχυσης} = \frac{0,1 \text{ mcg/kg/min} \times 2,8 \text{ kg} \times 60 \text{ min/hr}}{5 \text{ mcg/ml}} = 3,36 \text{ ml/hr}$$

## 2.7 Υπερδοσολογία-Αντιμετώπιση

Άπνοια, βραδυκαρδία, πυρεξία, υπόταση και έξαψη μπορεί να αποτελούν σημεία υπερδοσολογίας του φαρμάκου. Αν εκδηλωθεί άπνοια ή βραδυκαρδία, θα πρέπει να διακοπεί η έγχυση και να δοθεί η κατάλληλη ιατρική θεραπεία. Προσοχή χρειάζεται σε περίπτωση επανέναρξης της έγχυσης. Αν εκδηλωθεί πυρεξία ή υπόταση, θα πρέπει να μειωθεί ο ρυθμός της έγχυσης έως ότου υποχωρήσουν τα συμπτώματα αυτά. Η έξαψη αποδίδεται συνήθως σε λανθασμένη τοποθέτηση του ενδοαρτηριακού καθετήρα και ανακουφίζεται συνήθως με τη μετακίνηση σε νέα θέση του άκρου του καθετήρα.

## 2.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν με την έγχυση αλπροσταδίνης (PGE<sub>1</sub>), σε νεογνά με συγγενή καρδιακά ελλείμματα εξαρτώμενα από τον αρτηριακό πόρο, σχετίζονταν με τις γνωστές φαρμακολογικές επιδράσεις του φαρμάκου. Από τα 436 νεογνά που έλαβαν θεραπεία, παροδική πυρεξία εκδηλώθηκε στο 13,8%, άπνοια στο 11,5%, βραδυκαρδία στο 6,7%, επιληπτικές κρίσεις στο 4,1%, υπόταση στο 3,9%, ταχυκαρδία στο 2,8% και διάρροια στο 2,6%. Η δερματική αγγειοδιαστολή (έξαψη) (7-10%) ήταν το μόνο συμβάν που συσχετίστηκε με την οδό χορήγησης, καθώς εκδηλώθηκε πιο συχνά κατά την ενδοαρτηριακή χορήγηση.

Δεν είναι γνωστή η σχέση με το φάρμακο των ακόλουθων ανεπιθύμητων ενεργειών, που αναφέρονται με φθίνουσα συχνότητα εκδήλωσης: σηψαιμία (1,6%), καρδιακή ανακοπή (1,1%), διάχυτη ενδαγγειακή πήξη (1,1%), υποκαλιαμία (1,1%) και οίδημα (1,1%). Τα ακόλουθα συμβάντα έχουν αναφερθεί σε λιγότερο από 1% των νεογνών: καταπληξία, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, υπερχολερυθριναιμία, αιμορραγία, λήθαργος, βραδυπνοια, αναπνευστική δυσχέρεια, ταχύπνοια, ανουρία, νεφρική ανεπάρκεια, υπογλυκαιμία, κοιλιακή μαρμαρυγή, καρδιακός αποκλεισμός δεύτερου βαθμού, υπερκοιλιακή ταχυκαρδία, υπερέκταση του αυχένα, υπερευερεθιστότητα, υποθερμία, τρέμουλο, υπερκαπνία, υπεραιμία, υπόχρωμη αναιμία, αιματοουρία, περιτονίτιδα, ταχυφυλαξία, υπερκαλιαμία, θρομβοπενία και αναιμία.

#### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς:

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων  
Μεσογείων 284  
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα  
Τηλ: + 30 21 32040380/337  
Φαξ: + 30 21 06549585  
Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

#### **2.9 Τί πρέπει να γνωρίζει ο ασθενής σε περίπτωση που παραλείψει να πάρει κάποια δόση**

Δεν εφαρμόζεται.

#### **2.10 Τί πρέπει να γνωρίζει ο ασθενής για την ημερομηνία λήξης του προϊόντος**

Το ανασυσταμένο διάλυμα πρέπει να χρησιμοποιηθεί εντός 24 ωρών. Το προϊόν δεν πρέπει να χρησιμοποιηθεί μετά την ημερομηνία λήξεως που αναγράφεται στη συσκευασία του.

#### **2.11 Ιδιαίτερες προφυλάξεις για τη φύλαξη του προϊόντος**

Διατηρείται στο ψυγείο (2-8 °C)

#### **2.12 Ημερομηνία τελευταίας αναθεώρησης του φύλλου οδηγιών**

06/2016

### **3. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΟΡΘΟΛΟΓΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ**

- Το φάρμακο αυτό σας το έγραψε ο γιατρός μόνο για το συγκεκριμένο ιατρικό σας πρόβλημα. Δεν θα πρέπει να το δίνετε σε άλλα άτομα ή να το χρησιμοποιείτε για κάποια άλλη πάθηση, χωρίς προηγουμένως να έχετε συμβουλευτεί το γιατρό σας.
- Εάν κατά τη διάρκεια της θεραπείας εμφανισθεί κάποιο πρόβλημα με το φάρμακο, ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό σας.
- Εάν έχετε οποιαδήποτε ερωτηματικά γύρω από τις πληροφορίες που αφορούν το φάρμακο που λαμβάνετε ή χρειάζεστε καλύτερη ενημέρωση για το ιατρικό σας πρόβλημα μη διστάσετε να ζητήσετε τις πληροφορίες αυτές από το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό σας.
- Για να είναι αποτελεσματικό και ασφαλές το φάρμακο που σας χορηγήθηκε θα πρέπει να λαμβάνεται σύμφωνα με τις οδηγίες που σας δόθηκαν.
- Για την ασφάλειά σας και την υγεία σας είναι απαραίτητο να διαβάσετε με προσοχή κάθε πληροφορία που αφορά το φάρμακο που σας χορηγήθηκε.
- Να μη διατηρείτε τα φάρμακα σε ερμάρια του λουτρού, διότι η ζέστη και η υγρασία μπορεί να αλλοιώσουν το φάρμακο και να το καταστήσουν επιβλαβές για την υγεία σας.
- Να μην κρατάτε φάρμακα που δεν τα χρειάζεστε πλέον ή που ήδη έχουν λήξει.
- Για μεγαλύτερη ασφάλεια κρατάτε όλα τα φάρμακα σε ασφαλές μέρος μακριά από τα παιδιά.

#### **4. ΤΡΟΠΟΣ ΔΙΑΘΕΣΗΣ**

Χορηγείται κατόπιν ιατρικής συνταγής