

25. marts 2022

PRODUKTRESUMÉ

for

Prostivas, infusionsvæske, opløsning, koncentrat

0. D.SP.NR.
6101

1. LÆGEMIDLETS NAVN
Prostivas.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING
Alprostadil 0,5 mg/ml.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

Prostivas indeholder 790 mg vandfri ethanol pr. 1 ml hætteglas svarende til 790 mg/ml (79 % w/v).

Hjælpestoffer se pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM
Infusionsvæske, opløsning, koncentrat.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Forhindring af lukning af ductus arteriosus som kortvarig behandling af børn med medfødte ductusafhængige cyanotiske hjertelidelser.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Prostivas skal gives som kontinuerlig i.v. infusion, alternativt kan præparatet gives via arteriekateter i navlestrengen placeret ved ductusåbningen.

Doseres individuelt. Initialt i.v. infusion af 0,05-0,1 mikrogram pr. kg legemsvægt pr. minut. Efter terapeutisk respons er opnået, sænkes infusionshastigheden gradvist til den lavest mulige med bibeholdt respons.

Infusionstiden bør være så kort som mulig og i lavest effektive dosis af hensyn til bivirkninger.

1 ml infusionskoncentrat opløses i 100 ml isotonisk glucoseinfusionsvæske eller 100 ml isotonisk natriumchloridinfusionsvæske (5 mikrogram pr. ml). Denne infusionsvæske infunderes med en hastighed på 0,02 ml pr. kg legemsvægt pr. minut, hvilket resulterer i en dosis på 0,1 mikrogram pr. kg pr. minut.

Ved fremstilling af infusionsvæske, bør det ufortyndede alprostadil tilsættes direkte til infusionsvæsken uden at komme i direkte kontakt med infusionssættets plastikvæg på grund af risiko for udvaskning af plastikblødgøringsmiddel. Skulle dette ske, kan opløsningen blive uklar og infusionssættet skifte udseende. I tilfælde af dette skal der fremstilles ny opløsning.

Pædiatrisk population

Prostivas indeholder en mængde ethanol, der sandsynligvis vil påvirke børn (se pkt. 4.4).

4.3 Kontraindikationer

Nyfødte med respiratorisk distress-syndrom, transportio vasorum, hvor ballonseptostomi ikke er foretaget.

Overfølsomhed over for det aktive stof (alprostadil) eller et eller flere af hjælpestofferne.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Prostivas bør kun anvendes, når behandlingen forestås af læger med særligt kendskab til behandling af børn med ductusafhængige hjertelidelser.

Apnø kan forekomme hos ca. 10-12% af nyfødte med medfødte hjertefejl, som er i behandling med alprostadil. Apnø forekommer især i den første time af behandlingen og specielt hos nyfødte, som vejer mindre end 2 kg ved fødslen. Respirator skal derfor være tilgængelig under behandlingen med Prostivas.

Infusionstiden bør være så kort som mulig og med den laveste effektive dosis. Risikoen ved langvarig infusion bør vurderes i forhold til de mulige fordele, som disse kritisk syge nyfødte spædbørn kan opnå ved anvendelse af alprostadil.

Kortikal proliferation af de lange knogler er set hos nyfødte efter langvarig infusion af alprostadil. Denne kortikale proliferation hos børn er reversibel efter seponering.

Alprostadil er en potent hæmmer af trombocyttaggregation, hvorfor det skal anvendes med forsigtighed til neonatale (og spædbørn) med blødningstendens.

Alprostadil bør ikke anvendes til neonatale (eller spædbørn) med respiratorisk distress-syndrom (hyalinmembran sygdom). Der bør skelnes mellem respiratorisk distress-syndrom og cyanotisk hjertelidelse (nedsat pulmonal blodgennemstrømning). Såfremt alle diagnostiske hjælpemidler ikke er umiddelbart tilgængelige, skal diagnose baseres på cyanose ($pO_2 < 40$ torr, svarende til ca. 5,3 kPa) samt røntgenundersøgelse, der viser nedsat pulmonal blodgennemstrømning.

Ved patologiske undersøgelser af ductus arteriosus og pulmonalarterier hos børn, der har været behandlet med prostaglandin E₁, har man fundet histologiske forandringer forenelige med en svækkelse af disse strukturer. Specificiteten eller den kliniske relevans af dette kendes ikke.

Det arterielle blodtryk bør overvåges ved navlearteriekateter, auskultation eller Doppler transducer. Hvis det arterielle blodtryk falder signifikant, bør infusionshastigheden øjeblikkeligt sættes ned.

Svækkelse af ductus arteriosus væggen og pulmonalarterier er primært set ved langtidsbehandling.

Anvendelse af alprostadil til neonatale (eller spædbørn) kan forårsage obstruktion af ventrikeltømningen sekundært til antrumhyperplasi. Denne effekt synes relateret til behandlingens varighed samt den kumulative dosis af alprostadil. Nyfødte (og spædbørn), der får alprostadil i anbefalede doser i mere end 120 timer, bør overvåges nøje med henblik på tegn på hyperplasi eller obstruktion af ventrikeltømning.

Hos nyfødte (eller spædbørn) med nedsat pulmonal blodgennemstrømning er stigning i blodets iltning omvendt proportionalt med tidligere pO₂-værdier, dvs. der opnås bedre respons hos patienter med lave pO₂-værdier (mindre end 40 mmHg), hvorimod patienter med høje pO₂-værdier (mere end 40 mmHg) normalt har en minimal respons. Hos nyfødte (eller spædbørn) med nedsat pulmonal blodgennemstrømning, kan virkningen af alprostadil vurderes ved at monitorere stigninger i blodets iltning. Hos nyfødte (eller børn) med nedsat systemisk blodgennemstrømning, kan effekten af alprostadil beregnes ved at måle stigninger i systemisk blodtryk og blod pH.

Da præparatet indeholder ethanol, er der en teoretisk mulighed for interaktion hos patienter, der behandles med metronidazol.

Oplysninger om hjælpestof

Hvert 1 ml hætteglas Prostivas indeholder 790 mg vandfri ethanol (se pkt. 2), hvilket svarer til mindre end 20 ml øl eller 8 ml vin.

Et eksempel på eksponering for ethanol baseret på en infusionsrate på 0,1 µg/kg/min indgivet over 24 timer (se pkt. 4.2) er som følger: Administration af 0,576 ml af dette lægemiddel til et barn i alderen 1 måned, der vejer 2 kg, ville medføre eksponering for 227,52 mg/kg ethanol, hvilket kan medføre en stigning i koncentrationen af alkohol i blodet (AKB) på omkring 37,9 mg/100 ml.

Til sammenligning antages AKB at være ca. 50 mg/100 ml for en voksen, der drikker et glas vin eller 500 ml øl.

Indholdet af ethanol i dette lægemiddel vil sandsynligvis påvirke børn. Disse påvirkninger kan omfatte søvnighed og adfærdsændringer.

Da dette lægemiddel sædvanligvis indgives langsomt over 24 timer, kan ethanolens virkning være reduceret (se pkt. 4.2).

Samtidig administration af lægemidler, der indeholder f.eks. propylenglycol eller ethanol, kan føre til akkumulering af ethanol og udløse bivirkninger, særligt hos yngre børn med lav eller umoden metabolisk kapacitet.

Der bør tages nøje hensyn til indholdet af ethanol i dette lægemiddel i følgende patientgrupper, som kan have en højere risiko for ethanol-relaterede bivirkninger:

- Patienter med leversygdomme
- Patienter med epilepsi

Mængden af ethanol i dette lægemiddel kan påvirke andre lægemidlers virkning.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Prostivas koncentrat til infusionsvæske indeholder ethanol, se pkt. 4.4.

Der er ikke fundet interaktioner mellem alprostadil og de lægemidler, der anvendes i standardbehandlingen af medfødte hjertelidelser hos nyfødte (og spædbørn). Denne standardbehandling omfatter antibiotika (f.eks. penicillin eller gentamycin), vasopressorer (f.eks. dopamin eller isoprenalin), digoxin og diuretika (f.eks. furosemid).

4.6 Graviditet og amning

Ikke relevant.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Ikke mærkning. Ikke relevant.

4.8 Bivirkninger

De hyppigste bivirkninger som er set under infusion med alprostadil til nyfødte (og spædbørn) med ductusafhængige hjertelidelser kunne relateres til den farmakologiske effekt af alprostadil.

Følgende bivirkninger er set og rapporteret under behandling med alprostadil (436 nyfødte) med følgende hyppighed: meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $1/1.000$); meget sjældne ($< 1/10.000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Infektioner og parasitære sygdomme	
Almindelig ($> 1/100$ og $< 1/10$)	Sepsis
Ikke almindelig ($< 1/100$)	Peritonitis
Blod og lymfesystem	
Almindelig ($> 1/100$ og $< 1/10$)	Dissemineret intravaskulær koagulation
Ikke almindelig ($< 1/100$)	Anæmi, trombocytopeni
Immunsystemet	
Ikke almindelig ($< 1/100$)	Takyfylaksi
Metabolisme og ernæring	
Almindelig ($> 1/100$ og $< 1/10$)	Hypokaliæmi
Ikke almindelig ($< 1/100$)	Hypoglykæmi. Hyperkaliæmi
Psykiske forstyrrelser	
Ikke almindelig ($< 1/100$)	Apati, irritabilitet
Nervesystemet	
Almindelig ($> 1/100$ og $< 1/10$)	Kramper

Hjerte	
Almindelig (>1/100 og <1/10)	Bradykardi, hypotension, takykardi, hjertestop
Ikke almindelig (<1/100)	Atrioventrikulært blok grad 2, ventrikulær fibrillation. Shock
Vaskulære sygdomme	
Almindelig (>1/100 og <1/10)	Ødemer
Ikke almindelig (<1/100)	Kongestiv hjerteinsufficiens, karskørhed, blødning
Luftveje, thorax og mediastinum	
Meget almindelig (>1/10)	Apnø
Almindelig (>1/100 og <1/10)	Øvre luftvejsinfektion
Ikke almindelig (<1/100)	Respirationsdepression, takypnø, bradypnø, hypercapnia
Mave-tarm-kanalen	
Almindelig (>1/100 og <1/10)	Diarré
Ikke almindelig (<1/100)	Ventrikulobstruktion, ventrikulær slimhindehypertrofi.
Ikke kendt	Kolik, gastroøsofageal reflux Ventrikulæretention pga. slimhindehyperplasi, relateret til kumulativ dosis, jf. pkt. 4.4.
Lever og galdeveje	
Ikke almindelig (<1/100)	Hyperbilirubinæmi
Knogler, led, muskler og bindevæv	
Ikke almindelig (<1/100)	Eksostose, muskel- og ledstivhed
Meget sjælden (<1/10.000, inklusive enkeltstående rapporter)	Hyperekstension af hals
Ikke kendt	Efter langvarig infusion (mere end 14 dage) er der set kortikal proliferation af ribben og de lange knogler, denne proliferation er reversibel efter seponering
Nyrer og urinveje	
Ikke almindelig (<1/100)	Anuri, nyreinsufficiens, hæmaturi
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	
Meget almindelig (>1/10)	Kutan vasodilatation (rødmen)*, hyppigst efter intraarteriel administration, forbigående feber
Ikke almindelig (<1/100)	Hyperirritabilitet, hypotermi

* Det er den eneste bivirkning som er direkte relateret til administrationsvejen og den forekommer hyppigere ved intra-arteriel administration.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk

4.9 Overdosering

Apnø, bradykardi, feber, hypotension og hudrødme kan være tegn på overdosering. Hvis apnø eller bradykardi opstår, standses infusionen, og tilstanden behandles. Forsigtighed ved genoptagelse af infusion. Hvis feber eller hypotension opstår, reduceres infusionshastigheden, indtil symptomerne forsvinder. Hudrødme er oftest et tegn på, at det intraarterielle kateter er forkert placeret, og det kan sædvanligvis afhjælpes ved en ændret placering af kateterspidsen.

4.10 Udlevering

Begrænset til sygehuse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.0 Terapeutisk klassifikation

C 01 EA 01 – Hjerteterapi, prostaglandiner

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Alprostadil (prostaglandin E₁) er en endogen substans, som forårsager perifer vasodilatation, hæmmer trombocyttaggregation samt stimulerer glat muskulatur. Prostaglandin E₁ bidrager til at holde ductus arteriosus åben i føtallivet og kan efter fødslen udskyde den fysiologiske lukning af ductus arteriosus. Det kan derfor anvendes til nyfødte med de typer af medfødt hjertesygdom, der er afhængige af en åben ductus arteriosus, indtil en rekonstruktiv kirurgi eventuelt kan blive iværksat.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Prostivas skal gives som en kontinuerlig infusion, da det metaboliseres meget hurtigt. Så meget som 80% af cirkulerende alprostadil metaboliseres ved en enkelt passage gennem lungekredsløbet. Metabolitterne udskilles primært gennem nyrerne, og udskillelsen er næsen fuldstændig inden for 24 timer.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

-

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Ethanol, vandfri.

6.2 Uforligeligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre infusionsvæsker end dem, der er anført under pkt. 6.6. Må ikke komme i direkte kontakt med infusionssættets plastikvæg, jf. pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

Infusionskoncentrat: 3 år.

Kemisk og fysisk stabilitet af færdigblandet infusionsvæske er dokumenteret i 24 timer ved 25 °C

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal fortynding ske under kontrollerede og validerede aseptiske forhold og produktet skal anvendes straks. Hvis det ikke anvendes straks er opbevaringstider og forhold før anvendelse på brugerens ansvar.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Infusionskoncentrat: Opbevares ved 2°C - 8°C.

6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser

Ampuller (glas).

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Tilberedning af infusionsvæske: Prostivas infusionskoncentrat fortyndes med isotonisk glucoseinfusionsvæske eller isotonisk natriumchloridininfusionsvæske.

Ved opløsning af f.eks. 1 ml infusionskoncentrat i 100 ml infusionsvæske opnås en koncentration på 5 mikrogram pr. ml. Denne infusionsvæske infunderes med en hastighed på 0,02 ml pr. kg legemsvægt pr. minut, hvilket resulterer i en dosis på 0,1 mikrogram pr. kg pr. minut.

Ved fremstillingen af infusionsvæske, bør det ufortyndede alprostadil tilsættes direkte til infusionsvæsken uden at komme i direkte kontakt med infusionssættets plastikvæg på grund af risiko for udvaskning af plastikblødgøringsmiddel. Skulle dette ske, kan opløsningen blive uklar og infusionssættet skifte udseende. I tilfælde af dette skal der fremstilles ny opløsning.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer ApS
Lautrupvang 8
2750 Ballerup

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSE NUMMER

11167

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

2. februar 1984

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

25. marts 2022