

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

PROSTIVAS 0,5 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 millilitra sisältää 0,5 mg alprostadiilia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Prostivas sisältää 790 mg vedetöntä etanolia per 1 ml:n injektiopullo, mikä vastaa 790 mg:aa/ml (79 % w/v).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

*Valmisteen kuvaus:* Kirkas, väritön liuos.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Alprostadiili on tarkoitettu palliativiseksi, ei parantavaksi hoidoksi vastasyntyneille, joilla on synnynnäinen sydänvika ja joiden eloonjääminen riippuu valtimotiehyen avoimena pysymisestä. Alprostadiili pitää valtimotiehyen (ductus arteriosus) tilapäisesti avoimena, kunnes lapselle voidaan tehdä korjaava tai palliativinen toimenpide. Tällaisia synnynnäisiä sydänvikoja ovat esimerkiksi hiippaläpän atresia, keuhkovaltimoläpän atresia, keuhkovaltimoläpän ahtauma, trikuspidaaliläpän atresia, Fallot'n tetralogia, aortan kaaren kehityshäiriö, aortan ahtauma tai suurten valtasuonten virhesijainti, johon saattaa liittyä myös muita vikoja.

Ainoastaan lääketieteellisen koulutuksen saanut henkilökunta saa käyttää alprostadiili-infuusiokonsentraattia olosuhteissa, joissa lapsipotilaille voidaan antaa tehohoitoa ja lasten teho-osasto on tarvittaessa käytettävissä.

### 4.2 Annostus ja antotapa

Infuusio aloitetaan yleensä annoksella 0,05 - 0,1 mikrog alprostadiilia painokiloa kohti minuutissa. Kun hoitovaste on saavutettu, infuusioannos pienennetään pienimpään mahdolliseen määrään, jolla toivotut vaikutukset säilyvät. Ylläpitoinfuusion sopiva nopeus on usein 0,01 mikrog/kg/min.

Jos aloitusannos 0,1 mikrog/kg/min ei riitä, annos voidaan varovasti suurentaa enimmäismäärään 0,4 mikrog/kg/min. Annoksen suurentaminen ei kuitenkaan yleensä paranna vastetta. Prostivas-infuusiokonsentraatti on suositeltavinta antaa jatkuvana infuusiona suureen laskimoon. Se voidaan antaa myös valtimotiehyen aukkaan sijoitetun napavaltimokatetrin kautta. Valmiste lisää veren hapettumista (pO<sub>2</sub>) yhtä paljon antotavasta riippumatta.

*Infuusion anto:* Infuusiossa on käytettävä infuusiopumppua, jonka infuusionopeutta voidaan säätää portaattomasti toivotun vasteen saavuttamiseksi.

*Laimentaminen:* 1 Prostivas-ampulli (= 500 mikrog PGE<sub>1</sub>/1 ml) laimennetaan 100 ml:aan 0,9-prosenttista natriumkloridi-infuusionestettä tai 5-prosenttista steriiliä glukoosi-infuusionestettä. Koska

alprostadili on instabiili, se on säilytettävä jääkaapissa (2 - 8°C). Tuoreet alprostadililaimennokset on valmistettava 24 tunnin välein. Yli 24 tuntia vanhat laimennokset on hävitettävä.

Infuusionopeus 0,6 ml/kg/h =  
0,01 ml/kg/min =  
0,05 mikrog/kg/min i.v.

Taulukossa esitetyt alprostadilipitoisuudet (mikrog/ml) saavutetaan lisäämällä 100, 250 ja 500 mikrog alprostadilia ilmoitettuihin laimenninmääriin:

Kokonaistilavuus	Alprostadililisäys (mikrog)		
	100 mikrog (0,2 ml)*	250 mikrog (0,5 ml)*	500 mikrog (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

\*lisäys ml:na

Infuusionopeuden laskeminen:

Infuusionopeus (ml/h) =  $\frac{\text{annostus (mikrog/kg/min)} \times \text{potilaan paino (kg)} \times 60 \text{ min/h}}{\text{käytettävä loppupitoisuus (mikrog/ml)}}$

Esimerkki: 2,8-kiloiselle vastasyntyneelle annettava 0,1 mikrog/kg/min alprostadilia, kun käytettävä loppupitoisuus on 5 mikrog/ml:

infuusionopeus =  $\frac{0,1 \text{ mikrog/kg/min} \times 2,8 \text{ kg} \times 60 \text{ min/h}}{5 \text{ mikrog/ml}} = 3,36 \text{ ml/h}$

Pediatriset potilaat

On todennäköistä, että Prostivas-valmisteeseen sisältämä etanoli vaikuttaa lapsiin (ks. kohta 4.4).

#### 4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Alprostadiliin käyttöä on vältettävä vastasyntyneillä, joilla on respiratory distress -syndrooma (RDS eli hyaliinimembraanitauti). Se voidaan toisinaan tulkita virheellisesti syanoottiseksi sydänsairaudeksi (rajoittunut keuhkoverenvirtaus). Jos riittäviä diagnostisia keinoja ei ole heti käytettävissä, diagnoosin tulisi perustua syanoosin esiintymiseen (pO<sub>2</sub> alle 40 torr) ja röntgenologisesti osoitettuun keuhkoverenvirtauksen vähenemiseen.

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Alprostadilia saa antaa vain hyvin koulutettu terveydenhoitohenkilöstö, ja se on tehtävä tiloissa, joista on pääsy lasten tehohoitoyksikköön.

Apneaa ilmenee noin 10 - 12 prosentilla niistä synnynnäistä sydänvikaa sairastavista vastasyntyneistä, jotka saavat alprostadilia (prostaglandiini E<sub>1</sub>). Apneaa ilmenee useimmiten vastasyntyneillä, joiden syntymäpaino on alle 2 kg, ja se alkaa yleensä ensimmäisen tunnin kuluessa infuusion aloittamisesta.

Valmistetta on käytettävä ainoastaan olosuhteissa, joissa mahdollinen hengitysvajaus voidaan hoitaa nopeasti. Jos lapsi joudutaan lähettämään toiseen sairaalaan, hänelle on yleensä asetettava hengityspotki ennen kuljetusta.

Prostaglandiini E<sub>1</sub>:lla hoidetuilla vauvoilla valtimotiehyen ja keuhkovaltimoiden patologiset tutkimukset ovat paljastaneet histologisia muutoksia, jotka liittyvät näiden rakenteiden heikentymiseen. Näiden tulosten spesifisyyttä tai kliinistä merkitystä ei tunneta.

Pitkäaikaiset alprostadiili-infuusiot ovat aiheuttaneet vastasyntyneille pitkien luiden kortikaalista lisäkasvua. Lapsilta lisäkasvu on lakannut, kun lääkitys on lopetettu.

Valtimotiehyen seinämän ja keuhkovaltimoiden heikentymistä on raportoitu pääasiassa pitkittyneen annon aikana.

Alprostadiilin anto vastasyntyneille saattaa aiheuttaa antrumien liikakasvusta johtuvan mahalaukun tyhjenemiseen. Tämä vaikutus liittyy ilmeisesti hoidon keston ja valmisteen kumulatiiviseen annokseen.

Vastasyntyneitä, jotka saavat valmistetta suositusannoksina yli 120 tuntia, on seurattava tarkoin mahdollisen antraalisen hyperplasian ja mahalaukun tyhjenemiseen havaitsemiseksi.

Valmiste on infusoitava mahdollisimman nopeasti ja mahdollisimman pieninä annoksina, jotka vielä tuottavat toivotun vaikutuksen. Pitkäaikaiseen alprostadiili-infuusioon liittyviä riskejä on punnittava siitä kriittisesti sairaalle lapselle mahdollisia koituvia hyötyjä vasten.

Koska prostaglandiini E<sub>1</sub> (alprostadiili) estää voimakkaasti verihituleiden aggregoitumista, sitä on annettava varoen sellaisille vastasyntyneille, joilla voi olla verenvuototaipumusta.

Kaikkien vastasyntyneiden valtimopaine on mitattava ajoittain napavaltimokatetrilla, auskultoimalla tai Doppler-anturilla. Jos valtimopaine laskee huomattavasti, infuusionopeutta on heti pienennettävä.

Lapsilla, joilla keuhkoverenvirtaus on vähentynyt, veren hapettumisen lisääntyminen on käänteisesti verrannollinen ennen hoitoa mitattuihin pO<sub>2</sub>-arvoihin. Näin ollen paras hoitovaste saadaan niille potilaille, joiden pO<sub>2</sub>-arvot ovat pienet (alle 40 torr), ja vähäinen vaste niille potilaille, joilla pO<sub>2</sub>-arvot ovat suuret (yli 40 torr). Lapsilta, joilla keuhkoverenvirtaus on vähentynyt, hoidon tehoa mitataan veren hapettumisen paranemisena. Lapsilta, joilla systeeminen verenvirtaus on vähentynyt, hoidon tehoa mitataan systeemisen verenpaineen paranemisena ja veren pH-arvon avulla.

#### Tietoa apuaineesta

1 ml:n Prostivas-injektiopullo sisältää 790 mg vedetöntä etanolia (ks. kohta 2), mikä vastaa alle 20 ml:aa olutta tai 8 ml:aa viiniä.

Esimerkki etanolialtistuksesta, joka perustuu infuusionopeuteen 0,1 mikrog/kg/min 24 tunnin aikana (ks. kohta 4.2):

0,576 ml:n annos tätä lääkevalmistetta annettuna 1 kuukauden ikäiselle lapselle, joka painaa 2 kg aiheuttaa etanolialtistuksen 227,52 mg/kg, joka saattaa nostaa veren alkoholipitoisuuden noin tasolle 37,9 mg/100 ml.

Vertailun vuoksi, kun aikuinen juo lasillisen viiniä tai 500 ml olutta, veren alkoholipitoisuus on todennäköisesti noin 50 mg/100 ml.

On todennäköistä, että tämän lääkevalmisteen sisältämä etanoli vaikuttaa lapsiin. Vaikutuksia voivat olla uneliaisuus ja muutokset käytöksessä.

Koska tätä lääkettä annetaan hitaasti 24 tunnin ajan, etanolin vaikutukset saattavat olla vähäisempiä (ks. kohta 4.2).

Samanaikainen anto esimerkiksi propyleeniglykolia tai etanolia sisältävien lääkevalmisteiden kanssa saattaa johtaa etanolin kumuloitumiseen ja aiheuttaa haittavaikutuksia, erityisesti pienille lapsille,

joiden metaboliakyky on alhainen tai kehittymätön.

Tämän lääkevalmisteen etanolisisältö pitää ottaa tarkoin huomioon seuraavilla potilasryhmillä, joilla etanoliiin liittyvien haittavaikutusten riski voi olla tavanomaista suurempi:

- maksasairautta sairastavat potilaat
- epilepsiapotilaat.

Tämä lääkkeen sisältämä etanolimäärä saattaa muuttaa muiden lääkkeiden vaikutusta.

#### 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Alprostadiilin ja synnynnäistä sydänvikaa sairastavien vastasyntyneiden tavanomaisen lääkehoidon välillä ei ole raportoitu yhteisvaikutuksia. Tavanomaiseen lääkehoitoon kuuluvat antibiootit (kuten penisilliini tai gentamysiini), vasopressorit (kuten dopamiini), sydänglykosidit ja diureetit (kuten furosemidi).

#### 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Ei sovellettavissa.

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Ei sovellettavissa.

#### 4.8 Haittavaikutukset

Suurin osa niistä alprostadiili-infuusioiden haittavaikutuksista, joita on havaittu vastasyntyneillä, joilla on synnynnäinen sydänvika ja joiden eloonjääminen riippuu valtimotiehyen avoimena pysymisestä, liittyvät alprostadiilin tunnettuihin farmakologisiin vaikutuksiin.

Seuraavassa lueteltuja haittavaikutuksia on havaittu ja raportoitu alprostadiilihoidon aikana (434 vastasyntyntä) esiintymistiheyksillä: Hyvin yleiset ( $\geq 1/10$ ); yleiset ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ); melko harvinaiset ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ); harvinaiset ( $\geq 1/10000 - < 1/1000$ ); hyvin harvinaiset ( $\leq 1/10000$ ).

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutukset
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Yleinen	Hypokalemia
Hermosto	Yleinen	Epileptiset kohtaukset
Sydän	Yleinen	Bradykardia, hypotensio, takykardia
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hyvin yleinen	Apnea
Ruoansulatuselimistö	Yleinen	Ripuli
	Melko harvinainen	Mahalaukun tyhjenemisestä, mahan limakalvon hypertrofia
Luusto, lihakset ja sidekudos	Melko harvinainen	Eksostoosi
Verisuonisto	Melko harvinainen	Verisuonten hauraus
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Ohimenevä kuume
	Yleinen	Vasodilataatio iholla (punoitus)*

\* Tämä haittavaikutus liittyi suoraan lääkkeen annosteluun, ja sitä esiintyi useammin valtimonsisäisessä annostelussa.

Alprostadiilin ja seuraavien haittavaikutusten yhteyttä ei tunneta: sepsis (1,6 %), hajapesäkkeinen suonensisäinen koagulopatia (1,1 %), sydänpysähdys (1,1 %), edeema (1,1 %).

Pitkäaikaisen alprostadiili-infuusion on todettu aiheuttavan pitkien luiden kortikaalista lisäkasvua.

Prostaglandiini E<sub>1</sub>:llä hoidettujen lasten valtimotiehyiden ja keuhkovaltimoiden patologisissa tutkimuksissa on osoitettu histologisia muutoksia, joita tavataan näiden rakenteiden heikkenemisen yhteydessä. Näiden löydösten spesifisyyttä tai kliinistä merkitystä ei tunneta.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## 4.9 Yliannostus

Valmisteen yliannostus voi aiheuttaa apneaa, bradykardiaa, kuumetta, hypotensiota ja ihon punoitusta. Jos apneaa tai bradykardiaa esiintyy, infuusio on keskeytettävä ja aloitettava asianmukainen hoito. Varovaisuutta on noudatettava, jos infuusio aloitetaan uudelleen. Jos potilaalla ilmenee kuumetta tai hypotensiota, infuusionopeutta on pienennettävä, kunnes nämä oireet häviävät. Punoitus liittyy yleensä napavaltimokatettrin virheelliseen asettamiseen ja se lievittyy tavallisesti, kun katettrin kärkeä siirretään.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

**Farmakoterapeuttinen ryhmä:** Prostaglandiinit, **ATC-koodi:** C01EA01

Alprostadiili (prostaglandiini E<sub>1</sub>) on luonnollinen rasvahappo, jolla on useita farmakologisia vaikutuksia. Näistä merkittävimpiä ovat vasodilaatio, verihituleiden aggregaation esto ja suolen ja kohdun sileälihaksen stimulaatio. Kun alprostadiilia annetaan laskimonsisäisesti 1 - 10 mikrog/kg nisäkkäille, ääreisvastus pienenee, jolloin verenpaine alenee. Lisäksi sydämen minuuttitilavuus ja syke suurenevät.

Valtimotiehyen sileälihas on erityisen herkkä alprostadiilin vaikutuksille: aine relaksoi huomattavasti karitsan valtimotiehyestä otettua näytepalaa. Alprostadiili avaa uudelleen myös vastasyntyneiden rottien, kanien ja karitsojen sulkeutumassa olevat valtimotiehyet. Näiden havaintojen pohjalta on tutkittu alprostadiilin käyttöä lapsilla, joilla on sellaisia synnynnäisiä vikoja, jotka vähentävät keuhko- tai yleistä verenvirtausta, sekä lapsilla, joilla veren riittävä hapettuminen ja vähäisemmän perfuusion turvaaminen riippuvat valtimotiehyen auki pysymisestä. Tutkimuksissa puolet niistä lapsista, joilla keuhkoverenvirtaus oli vähentynyt, reagoi alprostadiili-infuusioon: veren pO<sub>2</sub> suureni vähintään 10 torria (keskimääräinen nousu noin 14 torria ja keskimääräinen nousu hapettumisen kyllästymisessä noin 23 %). Yleisesti ottaen hoitoon parhaiten vastanneilla potilailla oli ennen hoitoa pieni pO<sub>2</sub>-arvo, ja he olivat enintään 4 päivän ikäisiä. Lapsilla, joilla systeeminen verenvirtaus oli vähentynyt, alprostadiili suurensi usein pH-arvoa asidoosissa, nosti systeemistä verenpainetta ja pienensi keuhkovaltimo- ja aorttapaineiden välistä suhdetta.

*Vaikutusmekanismi:* Alprostadiilin vaikutusmekanismia ei toistaiseksi tunneta. Luonnolliset prostaglandiinit voivat kuitenkin auttaa pitämään sikiön valtimotiehyen avoimena relaksoimalla valtimotiehyen sileälihasta. Jatkuvana infuusiona valtimoon tai laskimoon annettu Prostivas-

infuusiokonsentraatti laajentaa valtimotiehyttä vastasyntyneillä.

## 5.2 Farmakokinetiikka

Alprostadiili on luonnollinen aineosa nisäkkäiden kudoksissa, mutta sen pitoisuudet ovat normaalisti niin pienet, että niitä on vaikea mitata luotettavasti. Eläimillä ja ihmisillä laskimoon ja valtimoon annettu alprostadiili metaboloituu nopeasti ja jakautuu koko elimistöön, paitsi keskushermostoon, jonne jakautuminen on selvästi vähäisempää. Jos keuhkot toimivat normaalisti, alprostadiili metaboloituu keuhkoissa suuressa määrin: 68 - 70 % ihmisellä, 87 - 95 % koiralla ja 90 % kissalla ja kanilla. Kun ihmiselle annetaan 0,2 - 0,5 mikrog alprostadiilia kerta-annoksena laskimoon, alprostadiilin ja sen kiertävän päämetaboliitin (13, 14-dihydro-15-oksoprostaglandiini E<sub>1</sub>) arvioitu puoliintumisaika plasmassa on 5 - 10 minuuttia. Toinen metaboliitti, jolla on mitattu huomattavia pitoisuuksia sekä rotan että koiran plasmassa, on 15-oksoprostaglandiini E<sub>1</sub>. Näillä molemmilla metaboliiteilla on paljon vähäisempi biologinen aktiiviteetti kuin alprostadiililla. Alprostadiilin metaboliitit eliminoituvat pääasiassa munuaisteitse. Muuttumatonta alprostadiilia ei ole mitattu virtsasta. Metaboliittien erittyminen virtsaan ja ulosteeseen on kokonaan ohi 24 tunnin kuluessa valmisteen annosta. Alprostadiilin ja sen metaboliittien kudosjäätymistä ei ole näyttöä.

## 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Pitkäaikaisia karsinogeenisuus- ja fertiilitteettitutkimuksia ei ole tehty. Ames- ja alkaliiniluutioanalyseissa ei ole osoitettu mutageneesia.

# 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

## 6.1 Apuaineet

Etanoli, vedetön.

## 6.2 Yhteensopimattomuudet

Jos laimentamaton Prostivas-infuusiokonsentraatti joutuu suoraan kosketukseen muovisen infuusiopullon kanssa, pullon seinämistä saattaa liueta liukseen muovinpehmittimiä. Liuos voi muuttua sameaksi ja muovin ulkonäkö muuttua. Tällöin liuos on hävitettävä ja otettava käyttöön uusi muovipullo. Reaktio riippuu pitoisuudesta. Samentumisen estämiseksi Prostivas-infuusiokonsentraatti tulisi lisätä suoraan infuusionesteeseen välttämättä suoraa kosketusta muovipullon kanssa.

## 6.3 Kestoaika

*Infuusiokonsentraatti.* 3 vuotta.

*Laimennettu infuusiokonsentraatti.* Prostivas-infuusiokonsentraatin laimennokset säilyvät laimentamisen jälkeen kemiallisesti ja fysikaalisesti 8 tuntia huoneenlämmössä tai 24 tuntia jääkaapissa. Laimennettu liuos tulisi käyttää välittömästi mikrobiologisista syistä. Jos liuosta ei käytetä välittömästi, säilytysaika ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla eivätkä normaalisti saa ylittää 24 tuntia 2 - 8°C:ssa, jos laimentaminen ei ole tapahtunut kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

## 6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2°C - 8°C).

## 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Tyypin I lasista valmistettu ampulli: 1 ml.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Infuusiokonsentraatti on laimennettava ennen käyttöä.

Katso kohta *4.2 Annostus ja antotapa, Laimentaminen*. Laimennokset, jotka ovat yli 24 tuntia vanhoja, on hävitettävä.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Pfizer Oy, Tietokuja 4, 00330 Helsinki

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

9661

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

*Myyntiluvan myöntämispäivämäärä:* 11.5.1988

*Myyntiluvan uudistamispäivämäärä:* 15.1.2010

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

8.7.2021

# 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. LÄKEMEDELSFORM

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 dukta öppningen. Syresättningen i blodet ( $pO_2$ ) 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 PGE<sub>1</sub>/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 (pO<sub>2</sub> 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 E<sub>1</sub>). 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 E<sub>1</sub> 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 E<sub>1</sub> (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 pO<sub>2</sub>-värdena före behandlingen. Till följd av detta uppnås det bästa terapeutiska svaret hos patienter med låga pO<sub>2</sub>-värden (mindre än 40 torr) och endast ett litet terapeutiskt svar uppnås hos patienter med höga pO<sub>2</sub>-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 E<sub>1</sub> 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](http://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 iakttas om infusionen återupptas. Om feber eller hypotension uppträder ska infusionshastigheten minskas 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 E<sub>1</sub>) 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: pO<sub>2</sub> 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 pO<sub>2</sub>-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 tydligen 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  $E_1$ ) 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 uppmätts i betydande koncentrationer i plasma hos både råttor och hundar är 15-oxoprostaglandin  $E_1$ . Den biologiska aktiviteten för båda dessa metaboliter är mycket lägre än för alprostadil. Metaboliterna av alprostadil elimineras huvudsakligen via njurarna. Ingen oförändrad alprostadil har uppmätts 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