

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Prostin VR 0,5 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ml koncentrata za otopinu za infuziju sadrži 0,5 mg alprostadila.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Prostin VR sadrži 790 mg bezvodnog etanola u jednoj ampuli od 1 ml što odgovara 790 mg/ml (79% w/v).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju.

Bistra, bezbojna otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Prostin VR je indiciran za privremeno održavanje prohodnosti arterijskog duktusa kod novorođenčadi s kongenitalnim oštećenjem srca i cirkulacijom koja ovisi o duktusu, sve dok se ne bude mogao izvršiti korektivni ili palijativni kirurški zahvat.

Kongenitalna oštećenja srca uključuju: atreziju plućne arterije, stenozu plućne arterije, trikuspidalnu atreziju, tetralogiju Fallot, prekid aortnog luka, koarktaciju aorte, stenozu aorte, atreziju aorte, mitralnu atreziju, transpoziciju velikih krvnih žila sa ili bez drugih oštećenja.

4.2 Doziranje i način primjene

Prostin VR mogu primjenjivati samo educirani zdravstveni radnici u institucijama s trenutnim pristupom pedijatrijskoj intenzivnoj njezi.

Doziranje

Infuzija se uglavnom započinje brzinom od 0,05 do 0,1 mikrograma alprostadila po kilogramu tjelesne težine u minuti. Najviše iskustva postoji s primjenom 0,1 mikrograma/kg /min. Nakon što se postigne terapijski odgovor (povećanje pO₂ u novorođenčadi s ograničenim protokom krvi u plućima ili povećanje sistemskog krvnog tlaka i pH krvi u novorođenčadi s ograničenjem u sustavnom protoku krvi), brzinu infuzije treba smanjiti na najmanju moguću dozu koja će održavati željeni odgovor.

POTREBNO JE OBRATITI POSEBNU PAŽNJU NA IZRAČUN I RAZRJEĐIVANJE LIJEKA PROSTIN VR.

Način primjene

Za primjenu u venu putem dripa ili infuzijske pumpe konstantnom brzinom.

U dojenčadi s lezijama koje ograničavaju protok krvi u plućima (krv teče kroz ductus arteriosus iz aorte u plućnu arteriju), Prostin VR se može primjenjivati kontinuiranom infuzijom u pupčanu arteriju kroz kateter koji se nalazi na ili točno iznad spoja silazne aorte i ductus arteriosusa ili intravenski. Nuspojave su se javile kod oba puta primjene, ali su vrste reakcija bile različite. Incidencija crvenila u većoj je mjeri povezana s intraarterijskom nego intravenskom primjenom.

Za upute za razrjeđivanje vidjeti dio 6.6.

Pedijatrijska populacija

Prostin VR sadrži količinu etanola koja će vjerojatno imati učinak na djecu (vidjeti dio 4.4).

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar (alprostadil) ili neku od pomoćnih tvari.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Apneja se može javiti u otprilike 10-12% novorođenčadi na terapiji s alprostadilom (PGE1) s kongenitalnim oštećenjem srca. Smatra se da je apneja ovisna o dozi. Apneja se najčešće javlja u novorođenčadi porođajne težine ispod 2 kg te se najčešće javlja za vrijeme prvog sata infuzije lijeka, stoga se Prostin VR smije koristiti samo ako je trenutno dostupan respirator.

Prostin VR treba primjenjivati najkraće moguće vrijeme u najnižoj dozi kojom se postiže klinički odgovor. Potrebno je odvagati rizik od dugotrajne infuzije lijeka Prostin VR u odnosu na moguće koristi dojenčadi u kritičnom stanju.

Rezultati patoloških ispitivanja ductus arteriosusa i plućnih arterija dojenčadi koja je primala prostagladin E1 pokazali su histološke promjene povezane s oslabljenom funkcijom. Specifičnost i klinički značaj ovih rezultata nisu poznati.

Kortikalna proliferacija dugih kostiju uslijedila je nakon dugotrajnih infuzija alprostadila u dojenčadi i pasa. Proliferacija je u dojenčadi regredirala nakon prestanka uzimanja lijeka.

Kako je prostagladin E1 snažni inhibitor agregacije trombocita, potreban je oprez pri primjeni lijeka Prostin VR u novorođenčadi sa sklonošću krvarenju u anamnezi.

Alprostadil se ne smije koristiti u novorođenčadi (ili dojenčadi) sa sindromom respiratornog distresa (hijalinomembranska bolest pluća). Potrebno je uvijek napraviti diferencijalnu dijagnozu sindroma respiratornog distresa i cijanotične srčane greške (ograničen protok krvi u plućima). U slučaju da potpuna dijagnoza nije odmah dostupna, dijagnoza se treba temeljiti na prisustvu cijanoze (pO₂ manji od 40 torr) i rendgenskim snimkama ograničenog protoka krvi u plućima.

Potrebno je pratiti arterijski tlak umbilikalnim arterijskim kateterom, auskultacijom ili uz pomoć Doppler uređaja. Ako dođe do značajnog pada arterijskog tlaka, brzina infuzije mora se odmah smanjiti.

Zabilježeno je slabljenje zida ductus arteriosus i plućne arterije, osobito nakon produljene primjene.

Primjena alprostadila u novorođenčadi može, nakon hiperplazije antruma želuca, sekundarno dovesti do opstrukcije želuca. Izgleda da je to djelovanje povezano s trajanjem terapije i kumulativnom dozom lijeka. Potrebno je pomno pratiti novorođenčad koja prima alprostadil u preporučenim dozama dulje od 120 sati obzirom na pojavu hiperplazije antruma želuca i opstrukcije želuca.

U novorođenčadi (ili dojenčadi) sa smanjenim protokom krvi u plućima, povećanje oksigenacije je obrnuto proporcionalne prethodnim pO₂ vrijednostima; tj. bolji odgovori su postignuti u bolesnika s niskim pO₂ vrijednostima (manjim od 40 mmHg); dok je u bolesnika sa visokim pO₂ vrijednostima (višim od 40 mmHg) odgovor najčešće minimalan. U novorođenčadi (ili dojenčadi) sa smanjenim

protokom krvi u plućima, djelotvornost alprostadila mjeri se praćenjem povećanja oksigenacije krvi. U novorođenčadi (ili dojenčadi) sa smanjenim sustavnim protokom krvi, djelotvornost se mjeri povišenjem sistemskog krvnog tlaka i pH krvi.

Pomoćne tvari

Jedna bočica Prostina VR od 1 ml sadrži 790 mg bezvodnog etanola (vidjeti dio 2), što odgovara količini koja se nalazi u manje od 20 ml piva ili 8 ml vina.

Primjer izloženosti etanolu na temelju brzine infuzije od 0.1µg/kg/min primijenjene tijekom 24 sata (vidjeti dio 4.2) je sljedeći:

Primjena 0,576 ml ovog lijeka djetetu starosti 1 mjesec i težine 2 kg rezultirala bi izloženosti 227,52 mg/kg etanola što bi moglo prouzročiti porast koncentracije alkohola u krvi (BAC) za oko 37,9 mg/100 ml.

Za usporedbu, za odraslu osobu koja popije čašu vina ili 500 ml piva, BAC će vjerojatno biti oko 50 mg/100 ml.

Količina etanola u ovom lijeku vjerojatno će imati učinak na djecu. Ovi učinci mogu uključivati osjećaj pospanosti i promjene u ponašanju.

Budući da se ovaj lijek primjenjuje polako tijekom 24 sata, učinci etanola mogu se smanjiti (vidjeti dio 4.2).

Istodobna primjena s lijekovima koji sadrže npr. propilenglikol ili etanol mogu dovesti do nakupljanja etanola i uzrokovati nuspojave, posebice u male djece s niskim ili nezrelim metaboličkim kapacitetom.

Sadržaj etanola u ovom lijeku treba pažljivo razmotriti u sljedećim skupinama bolesnika koji mogu biti izloženi većem riziku od nuspojava povezanih s etanolom:

- Pacijenti s bolestima jetre
- Pacijenti s epilepsijom

Količina etanola u ovom lijeku može izmijeniti učinke drugih lijekova.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu zabilježene interakcije između lijeka Prostin VR i standardne terapije novorođenčadi s kongenitalnim oštećenjima srca. Standardna terapija uključuje antibiotike, kao što su penicilin ili gentamicin; vazopresore, kao što su dopamin ili izoprotenerol; srčane glikozide i diuretike, kao što je furosemid.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Nije primjenjivo.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

Nije značajno.

4.8 Nuspojave

Najčešće nuspojave opažene pri primjeni lijeka Prostin VR u novorođenčadi s duktalno-ovisnim kongenitalnim oštećenjima srca povezane su s poznatim farmakološkim djelovanjem lijeka.

Sljedeće nuspojave opažene su i prijavljene tijekom terapije alprostadilom (436 novorođenčadi) uz sljedeću učestalost: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1,000$ to $\leq 1/100$); rijetko ($\geq 1/10,000$ to $\leq 1/1,000$); vrlo rijetko ($\leq 1/10,000$).

Organski sustav	Učestalost	Nuspojava
Poremećaji živčanog sustava	Često	Epileptični napadaji
Srčani poremećaji	Često	Bradikardija, hipotenzija, tahikardija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta	Vrlo često	Apneja
Poremećaji probavnog sustava	Često	Dijareja
	Manje često	Opstrukcija želuca, Hipertrofija sluznice želuca
Poremećaji metabolizma i prehrane	Često	Hipokalijemija
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Manje često	Egzostoza
Krvožilni poremećaji	Manje često	Krhkost krvnih žila
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Vrlo često	Prolazna pireksija
	Često	Površinska vazodilatacija (crvenilo)*

*Jedina nuspojava izravno povezana s putem primjene, češća kod intraarterijske primjene.

Crvenilo se najčešće javlja zbog nepravilnog položaja intraarterijskog katetera te se smanjuje promjenom položaja vrha katetera.

Veza sljedećih nuspojava (prikazanih po padajućoj učestalosti) s alprostadijom nije poznata: sepsa, srčani arrest, diseminirana intravaskularna koagulacija i edem.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Apneja, bradikardija, vrućica, hipotenzija te crvenilo kože mogu biti znakovi predoziranja. Ako dođe do apneje ili bradikardije, treba prestati s infuzijom i započeti s odgovarajućim liječenjem. Potreban je oprez ako se počne ponovno davati infuzija. Ako se jave pireksija ili hipotenzija, potrebno je smanjiti brzinu infuzije dok se ne povuku simptomi.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci koji djeluju na srce, ostali pripravci koji djeluju na srce
ATK oznaka: C01EA01

Prostagladini su snažni vazoaktivni derivati arahadonatne kiseline koji izazivaju vazomotoričko, metaboličko i stanično djelovanje na cirkulaciju u plućima i srcu. U većini vrsta E- vrsta prostagladina izaziva širenje krvnih žila u sistemskom i plućnom krvotoku te se koriste za održavanje otvorenosti ductus arteriosus u djece.

Doze alprostadila niže od 0,05 mikrograma/kg/min (do 0,005 mikrograma/kg/min) uspješno se primjenjuju u novorođenčadi, osobito kada je potreban prijevoz djece. Ne postoje komparativna ispitivanja; trenutno su nejasni djelotvornost i sigurnost primjene iz ovog pristupa u odnosu na početnu dozu opisanu u dijelu 4.2.

5.2 Farmakokinetička svojstva

U nekoliko životinjskih vrsta, intravenski ili intraarterijski primijenjen prostagladin E1 se vrlo brzo metabolizira i distribuira kroz cijelo tijelo, s iznimkom SŽS, gdje je distribucija značajno smanjena, iako se može dokazati prisutnost. Biotransformacija i inaktivacija prostagladina E1 se vjerojatno odvija u plućima, jetri i bubrezima koji uklanjaju i metaboliziraju 40-95% prostagladina E1 u jednom prolasku kroz organ. Brojna druga tkiva imaju manji, ali značajan kapacitet za biotransformaciju prostagladina E1. Najvažniji metaboliti u plazmi, 15-okso-prostagladin E1 i 13,14-dihidro-15-okso prostagladin E1 opsežno se metaboliziraju β i ω -oksidacijom prije eliminacije, primarno putem bubrega. Okarakterizirano je nekoliko metabolita prostagladina E1 u urinu, ali se smatra da su analogni onima za prostagladin E2 i prostagladin F2 za koje postoje detaljni podaci. Izlučivanje je gotovo unutar 24 sata nakon primjene, pri čemu se intaktni E1 ne nalazi u urinu te u tkivima nema niti prostagladina E1 niti njegovih metabolita. U tri životinjske vrste: štakora, zečeva i ovaca, pokazalo se da je metabolizam prostagladina u plućima u fetalnih životinja blizu termina okota bio najmanje jednako djelotvoran kao i u odraslih.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nisu provedena ispitivanja dugotrajne kancerogenosti niti utjecaja na plodnost. Ispitivanja nisu pokazala mutageno djelovanje.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Etanol, bezvodni.

6.2 Inkompatibilnosti

Prostin VR se ne smije miješati s drugim lijekovima, osim onih koji su spomenuti u dijelu 6.6. Razrijeđene otopine lijeka Prostin VR moraju se primijeniti iz spremnika od stakla, tvrde plastike ili PVC infuzijskih vreća. Ako nerazrijeđen Prostin VR koncentrat dođe u izravni kontakt s plastičnim spremnikom, dolazi do otpuštanja plasifikatora iz spremnika. Čini se da je ova reakcija ovisna o koncentraciji.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

Pripremljena otopina je stabilna 8 sati pri sobnoj temperaturi i 24 sata u hladnjaku (2°C – 8°C).

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C).

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

5 (5x1) staklenih ampula (1 ml).

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Uputa za razrjeđivanje:

Za pripremu infuzijskih otopina, potrebno je razrijediti 1 ml Prostin VR koncentrata sa sterilnom 0,9%-tnom otopinom natrijevog klorida za infuziju ili sterilnom 5 %-tnom intravenskom infuzijom glukoze. Ako nerazrijeđen Prostin VR koncentrat dolazi u izravni kontakt s plastičnim spremnikom, dolazi do otpuštanja plastifikatora iz spremnika. Otopina se može zamutiti te se može promijeniti izgled spremnika. Ako se ovo dogodi, otopinu treba baciti i zamijeniti plastični spremnik. Čini se da je ova reakcija ovisna o koncentraciji.

Kako bi se mogućnost stvaranja taloga svela na najmanju moguću mjeru, Prostin VR treba dodati izravno u otopinu za intravensku infuziju, izbjegavajući kontakt sa rubovima plastičnog spremnika. Razrijediti do odgovarajućeg volumena za pojedine raspoložive sustave.

POTREBNO JE OBRATITI POSEBNU PAŽNJU NA IZRAČUN I RAZRJEĐIVANJE OTOPINE LIJEKA PROSTIN VR.

PRIMJERI RAZRJEĐIVANJA I BRZINE INFUZIJE ZA DOZU 0,1 MIKROGRAMA/KG TJELESNE TEŽINE/MINUTI

Dodati ampulu od 1 ml (500 mikrograma alprostadila) na:	Koncentracija pripremljene otopine (mikrogrami/ml)	Brzina infuzije (ml/min/kg)
250 ml	2	0,05
100 ml	5	0,02
50 ml	10	0,01
25 ml	20	0,005

Razrijeđenu otopinu potrebno je upotrijebiti unutar 24 sata.

Potrebno je pripremiti svježiu otopinu svakih 24 sata. Otopinu stariju od 24 sata treba odbaciti.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

PFIZER CROATIA d.o.o.
Slavonska avenija 6
10000 Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-396564180

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA /DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 24.02.2000.

Datum posljednje obnove odobrenja: 17.07.2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

06.04.2022.