

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

ALPROSTIN VR 500 mikrogramov/ml **koncentrat** za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml (1 ampula) koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje 500 mikrogramov alprostadila.

Pomožna snov z znanim učinkom:

1 ml koncentrata (1 ampula) vsebuje 790 mg brezvodnega etanola, kar ustreza 790 mg/ml (79 % m/v).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje

bistra, brezbarvna raztopina

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Alprostin VR je indicirano za paliativno, ne za dokončno zdravljenje, s katerim začasno vzdržujemo prehodnost arterioznega voda, dokler ni možna korektivna ali paliativna operacija, pri novorojenčkih s prirojenimi srčnimi napakami, katerih preživetje je odvisno od prehodnosti arterioznega voda. Takšne prirojene srčne napake so na primer atrezija mitralne zaklopke, pulmonalna stenoza, trikuspidalna atrezija, Fallotova tetralogija, razvojna napaka aortnega loka, aortna stenoza ter transpozicija velikih žil z drugimi napakami ali brez njih.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeni začetni odmerek je med 0,05 in 0,1 mikrograma alprostadila na kg telesne mase na minuto. Potem ko je dosežen terapevtski odziv, je treba infuzijski odmerek zmanjšati na najmanjši možni odmerek, ki bo vzdrževal želene učinke. Primerna hitrost infundiranja pri vzdrževalnem zdravljenju je pogosto 0,01 mikrograma/kg/min.

Če začetni odmerek 0,1 mikrograma/kg/min ne zadošča, lahko odmerek previdno zvečamo do največjega odmerka 0,4 mikrograma/kg/min. Vendar na splošno povečevanje odmerka ne zveča odziva. Priporočljivo je, da dajemo koncentrat za raztopino za infundiranje Alprostin VR z neprekinjeno infuzijo v veliko veno. Lahko ga dajemo tudi skozi kateter v umbilikalni arteriji, katerega konica leži ob ustju duktusa. Zvečanje oksigenacije krvi (pO_2) je podobno ne glede na pot uporabe zdravila.

Pediatrična populacija

To zdravilo vsebuje količino etanola, ki lahko vpliva na otroke (glejte poglavje 4.4).

Način uporabe

Dajanje infuzije

Da bo infuzija dosegla želeni učinek, uporabljamo infuzijsko črpalko z nastavljivo konstantno hitrostjo infundiranja.

Razredčitev

1 ampulo zdravila Alprostin VR (= 500 mikrogramov PGE/ml) razredčimo v 100 ml 0,9 % raztopine natrijevega klorida za injiciranje ali 5 % sterilne raztopine glukoze za injiciranje. Ker je alprostadil nestabilen, ga moramo shranjevati v hladilniku (2 °C – 8 °C). Sveže razredčene raztopine alprostadila moramo pripravljati vsakih 24 ur. Raztopine, stare več kot 24 ur, moramo zavreči.

Hitrost infundiranja 0,6 ml/kg/h =
 0,01 ml/kg/min =
 0,05 mikrograma/kg/min i.v.

Koncentracije alprostadila (mikrogrami/ml), navedene v preglednici, dobimo tako, da dodamo 100, 250 ali 500 mikrogramov alprostadila navedenim količinam topila.

Celotni volumen	Dodatek alprostadila (mikrogrami)		
	100 mikrogramov (0,2 ml)*	250 mikrogramov (0,5 ml)*	500 mikrogramov (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

*dodatek v mililitrih

Izračun hitrosti infundiranja

Hitrost infundiranja (ml/h) = $\frac{\text{odmerek (mikrogrami/kg/min)} \times \text{bolnikova telesna masa (kg)} \times 60 \text{ min/h}}{\text{končna koncentracija, ki jo želimo uporabiti (mikrogrami/ml)}}$

Primer: 2,8 kg težak novorojenček naj dobiva 0,1 mikrograma/kg/min alprostadila, končna koncentracija, ki jo želimo uporabiti, pa je 5 mikrogramov/ml:

Hitrost infundiranja (ml/h) = $\frac{0,1 \text{ mikrograma/kg/min} \times 2,8 \text{ kg} \times 60 \text{ min/h}}{5 \text{ mikrogramov/ml}} = 3,36 \text{ ml/h}$

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravilo smejo dajati le dobro usposobljeni zdravstveni delavci v ustanovah, kjer je na voljo intenzivna nega za pediatrične bolnike.

Pri okrog 10 - 12 % novorojenčkov s prirojenimi srčnimi napakami, ki se zdravijo z alprostadilom (PGE1), se lahko pojavi apneja. Apnejo najpogosteje opazimo pri novorojenčkih, zlasti pri tistih, ki ob rojstvu tehtajo manj kot 2,0 kg, in se navadno pojavi med prvo uro dajanja infuzije zdravila. Alprostadil (PGE1) se zato sme uporabljati le tam, kjer je pomoč pri dihanju (ventilacijska podpora) neposredno dostopna.

Alprostadil je treba infundirati kolikor je mogoče kratek čas in v najmanjšem odmerku, ki bo lahko povzročil želeni terapevtski odziv. Nevarnosti dajanja dolgotrajne infuzije alprostadila, bi bilo treba oceniti glede na možne koristi za te kritično bolne dojenčke.

Patološke študije arterioznih vodov in pljučnih arterij dojenčkov, zdravljenih s prostaglandinom E₁, so pokazale histološke spremembe, ki so povezane z oslavitvijo teh struktur. Specifičnost ali klinični pomen teh ugotovitev ni znan.

Poročali so o kortikalni proliferaciji dolgih kosti pri novorojenčkih med dolgotrajnimi infuzijami alprostadila (PGE₁). Po ukinitvi zdravila je prišlo pri otrocih do regresije kortikalne proliferacije.

Ker je prostaglandin E₁ močan zaviralec agregacije trombocitov, je alprostadil pri novorojenčkih (in dojenčkih) z nagnjenostjo h krvavitvam potrebno uporabljati previdno.

Alprostadila ne smemo uporabljati pri novorojenčkih (in dojenčkih) s sindromom dihalne stiske (bolezen hialinih membran). Vedno je treba narediti diferencialno diagnozo med sindromom dihalne stiske in cianotično boleznijo srca (zmanjšan pretok krvi skozi pljuča). V primeru, da celotna diagnostika ni takoj na razpolago, naj diagnoza temelji na prisotnosti cianoze (pO₂ manj kot 40 mmHg) in rentgensko potrjenem zmanjšanem pretoku krvi skozi pljuča.

Arterijski tlak je treba nadzorovati s katetrom v umbilikalni arteriji, z avskultacijo ali z dopplersko ultrazvočno preiskavo. V primeru občutnega padca arterijskega tlaka, je treba hitrost infundiranja nemudoma zmanjšati.

O oslavitvi stene arterioznega voda in pljučnih arterij so poročali predvsem med dolgotrajnim dajanjem.

Dajanje alprostadila novorojenčkom (ali dojenčkom) lahko privede do obstrukcije želodčnega izhoda zaradi hiperplazije antruma. Ta učinek je verjetno povezan s trajanjem terapije in kumulativnim odmerkom zdravila. Novorojenčke (ali dojenčke), ki prejemajo alprostadil v priporočenih odmerkih dlje kot 120 ur, je treba skrbno spremljati, da odkrijemo znake hiperplazije antruma in obstrukcije želodčnega izhoda.

Pri novorojenčkih (ali dojenčkih) z zmanjšanim pretokom krvi skozi pljuča se je oksigenacija povečala obratno sorazmerno glede na prejšnje vrednosti pO₂; npr. boljši odziv je pri bolnikih z nizkimi vrednostmi pO₂ (manj kot 40 mmHg), medtem ko je ponavadi pri bolnikih z visokimi vrednostmi pO₂ (več kot 40 mmHg) majhen odziv. Pri novorojenčkih (ali dojenčkih) z zmanjšanim pretokom krvi skozi pljuča merimo učinkovitost alprostadila s spremljanjem povečanja oksigenacije krvi. Pri novorojenčkih (ali dojenčkih) z zmanjšanim sistemskim pretokom krvi določimo učinkovitost s spremljanjem povečanja sistemskega krvnega tlaka in pH krvi.

Informacije o pomožnih snoveh

To zdravilo vsebuje 790 mg brezvodnega etanola v 1 ml koncentrata (glejte poglavje 2), kar ustreza manj kot 20 ml piva oziroma 8 ml vina.

Primer izpostavljenosti etanolu na podlagi hitrosti infundiranja 0,1 mikrograma/kg/min v 24 urah (glejte poglavje 4.2) je naslednji:

- dajanje 0,576 ml tega zdravila dojenčku v starosti 1 meseca s telesno maso 2 kg bo privedlo do izpostavljenosti etanolu 227,52 mg/kg, kar lahko povzroči dvig koncentracije alkohola v krvi na približno 37,9 mg/100 ml.

Za primerjavo: pri odraslem, ki popije en kozarec vina ali 500 ml piva, bo koncentracija alkohola v krvi približno 50 mg/100 ml.

Vsebnost etanola v tem zdravilu bo verjetno vplivala na otroke. Učinki lahko vključujejo zaspanost in spremembe v vedenju.

Ker se to zdravilo daje počasi v 24 urah, se lahko učinki etanola zmanjšajo (glejte poglavje 4.2).

Sočasna uporaba z zdravili, ki vsebujejo npr. propilenglikol ali etanol, lahko privede do kopičenja etanola in povzroči neželene učinke, zlasti pri majhnih otrocih, pri katerih je sposobnost presnove majhna oz. še nerazvita.

Vsebnost etanola v tem zdravilu je treba skrbno upoštevati pri naslednjih skupinah bolnikov, pri katerih lahko obstaja večje tveganje za neželene učinke, povezane z etanolom:

- pri bolnikih z boleznijo jeter
- pri bolnikih z epilepsijo.

Količina etanola v tem zdravilu lahko spremeni učinke drugih zdravil.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

O interakcijah, ki bi se pojavile med alprostadilom in zdravili, ki jih uporabljajo pri običajnem zdravljenju novorojenčkov (ali dojenčkov) s prirojenimi srčnimi napakami, niso poročali.

Običajno zdravljenje sestavljajo antibiotiki., kot na primer penicilin ali gentamicin; vazopresorji, kot na primer dopamin ali izoproterenol; srčni glikozidi; in diuretiki kot na primer furosemid.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Navedba smiselno ni potrebna.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Navedba smiselno ni potrebna.

4.8 Neželeni učinki

Najpogostejši neželeni učinki, ki so jih opazili pri infuzijah alprostadila pri novorojenčkih (in dojenčkih) s prirojenimi srčnimi napakami, povezanimi z arterioznim vodom, in zdravljenimi z alprostadilom, so bili v povezavi s farmakološkimi učinki zdravila.

Med zdravljenjem z alprostadilom (436 zdravljenih novorojenčkov) so opazili in poročali o naslednjih neželenih učinkih s pogostnostjo: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) in občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$).

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
Presnovne in prehranske motnje	pogosti	hipokaliemija
Bolezni živčevja	pogosti	epileptični napadi
Srčne bolezni	pogosti	bradikardija, hipotenzija, tahikardija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	zelo pogosti	apneja
Bolezni prebavil	pogosti	driska
	občasni	želodčna obstrukcija, hipertrofija želodčne sluznice
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	občasni	eksostoza

Žilne bolezni	občasni	krhkost žil
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti	prehodno zvišana telesna temperatura
	pogosti	kožna vazodilatacija (rdečica)*

*To je edini neželeni učinek, neposredno povezan s potjo uporabe, saj se pojavlja pogosteje pri intraarterijski uporabi.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: + 386 (0)8 2000 500

Faks: + 386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Apneja, bradikardija, zvišana telesna temperatura, hipotenzija in rdečica so lahko znaki prevelikega odmerka zdravila. Če se pojavita apneja ali bradikardija, je treba infuzijo prekiniti in uvesti ustrezno podporno zdravljenje. Ob ponovnem zdravljenju je potrebna previdnost. Če se pojavita zvišana telesna temperatura ali hipotenzija, je treba zmanjšati hitrost infundiranja, dokler ta simptoma ne izzvenita. Rdečica je navadno znak napačne intraarterijske namestitve katetra in jo navadno ublažimo s premeščanjem konice katetra.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: druga zdravila za bolezni srca, prostaglandini
oznaka ATC: C01EA01

Alprostadil (prostaglandin E₁) je naravna maščobna kislina z več farmakološkimi učinki.

Najpomembnejši so vazodilatacija, inhibicija agregacije trombocitov in stimulacija črevesnih in materničnih gladkih mišic. Če damo sesalcem 1 do 10 mikrogramov/kg alprostadila intravensko, se periferni upor zmanjša, s čimer se zniža krvni tlak. Nadalje se zvečata minutni volumen srca in srčna frekvenca.

Za učinke alprostadila je posebno občutljivo gladko mišičje arterioznega voda: alprostadil znatno relaksira vzorec mišice, odvzet iz duktusa jajnjeta. Alprostadil tudi ponovno odpre zapirajoče se duktuse pri novorojenih podganah, kuncih in ovcah. Na podlagi teh ugotovitev so proučevali uporabo alprostadila pri dojenčkih s prirojenimi napakami, ki zmanjšujejo pulmonalni ali sistemski pretok krvi, ali pri katerih je vzdrževanje zadostne oksigenacije krvi in manjše perfuzije odvisno od prehodnosti arterioznega voda. V teh študijah je polovica dojenčkov z zmanjšanim pretokom krvi skozi pljuča reagirala na infuzijo alprostadila: pO₂ v krvi se je zvišal vsaj za 10 mmHg (povprečno zvišanje je bilo okrog 14 mmHg in povprečno zvečanje nasičenja s kisikom okrog 23 %). Na splošno so dosegli najboljši odziv na zdravljenje pri bolnikih, ki so pred zdravljenjem imeli nizke vrednosti pO₂ in so bili

stari 4 dni ali manj. Pri dojenčkih z zmanjšanim sistemskim pretokom krvi je alprostadil pogosto zvišal vrednost pH v acidozi in sistemski krvni tlak, zmanjšal pa razmerje med tlakom v pljučni arteriji in tlakom v aorti.

Mehanizem delovanja

Mehanizem delovanja alprostadila ostaja neznan. Vendar naravni prostaglandini lahko pomagajo vzdrževati prehodnost arterioznega voda, tako da relaksirajo njegovo gladko mišičje.

Koncentrat za raztopino za infundiranje Alprostin VR, ki ga dajemo z neprekinjeno intraarterijsko ali intravensko infuzijo, pri novorojenčkih dilatira arteriozni vod.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Alprostadil je naravna sestavina v tkivih sesalcev, vendar so njegove koncentracije navadno prenizke za zanesljivo merjenje.

Porazdelitev

Pri živalih in ljudeh se intravensko ali intraarterijsko dani alprostadil hitro presnovi in porazdeli po vsem telesu, razen po centralnem živčevju, kjer je porazdelitev očitno manj obsežna.

Biotransformacija

Če pljuča normalno delujejo, se alprostadil v velikem obsegu presnavlja v pljučih: 68–70 % pri ljudeh, 87–95 % pri psih in 90 % pri mačkah in kuncih. Če damo ljudem 0,2 do 0,5 mikrograma alprostadila v obliki enega samega intravenskega odmerka, je ocenjeni razpolovni čas alprostadila in njegovega glavnega presnovka, ki kroži v plazmi (13,14-dihidro-15-okso-prostaglandin E₁), 5 do 10 minut. Drug presnovek, ki ga izmerimo v pomembnih koncentracijah v plazmi tako podgan kot psov, je 15-okso-prostaglandin E₁. Biološka aktivnost obeh teh presnovkov je mnogo manjša od biološke aktivnosti alprostadila.

Izločanje

Presnovki alprostadila se odstranjujejo iz telesa predvsem skozi ledvica. V urinu niso izmerili nespremenjenega alprostadila. Izločanje presnovkov v urinu in blatu je praktično končano v 24 urah po uporabi zdravila. Ni dokazov, da bi alprostadil in njegovi presnovki zastajali v tkivih.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Prostaglandin E₁ je endogeni avtakoid, pridobljen iz lipidov. Plazemska izpostavljenost po parenteralnih odmerkih v terapevtskem območju je minimalna po obsegu in trajanju. Prostaglandin E₁ so preučevali v nizu nekliničnih študij, ki so vključevale farmakodinamiko, farmakokinetiko in presnovo, splošno toksikologijo, lokalno toleranco, genotoksičnost in reproduktivno toksičnost. Toksični učinki so v veliki meri omejeni na tiste, ki so bili napovedani pri primarni farmakologiji; predvsem učinki na centralni in lokalni tonus žil in učinki na krvni tlak (znižanje srednjega arterijskega tlaka zaradi periferne vazodilatacije). Poleg tega ima dolgoročno intravenska aplikacija, tako kot pri vseh prostaglandinih, vpliv na presnovo kosti, z reverzibilno subperiostealno novo tvorbo kostnine v dolgih kosteh. Pri živalih obstaja nekaj dokazov o nizki stopnji teratogene in embriotoksične aktivnosti. Prostaglandin E₂ pri odmerkih do 0,2 mg/kg/dan ni imel nobenega vpliva na reproduktivno funkcijo pri samcih. Standardni nabor študij o genotoksičnosti ne navaja mutagenega in klastogenega potenciala. Opisani predklinični učinki so bili opaženi samo pri izpostavljenosti, ki močno presega največjo izpostavljenost pri človeku, kar kaže na majhen pomen za klinično uporabo.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

brezvodni etanol

6.2 Inkompatibilnosti

Če nerazredčeni koncentrat za raztopino za infundiranje Alprostin VR pride v neposreden stik z infuzijsko plastenko, se lahko mehčalci iz stene plastenke ekstrahirajo v raztopino. Raztopina lahko postane motna, videz plastike pa se spremeni. Če se to zgodi, je treba raztopino zavreči, plastenko pa zamenjati z novo. Reakcija je odvisna od koncentracije. Nastanek motnosti preprečimo tako, da koncentrat za raztopino za infundiranje Alprostin VR dodamo naravnost v infuzijsko raztopino in se tako izognemo neposrednemu stiku koncentrata s plastenko.

6.3 Rok uporabnosti

Koncentrat za raztopino za infundiranje: 3 leta.

Razredčena raztopina koncentrata za infundiranje: razredčena raztopina koncentrata Alprostin VR je kemično in fizikalno stabilna 8 ur po rekonstituciji pri sobni temperaturi ali 24 ur v hladilniku. Zaradi nevarnosti mikrobnе kontaminacije je treba razredčeno raztopino porabiti takoj. Če se ne porabi takoj, je za čas shranjevanja in pogoje pred uporabo odgovoren uporabnik, običajno pa čas shranjevanja ne bi smel presegati 24 ur v hladilniku (2 °C - 8 °C), razen če je bilo zdravilo razredčeno v kontroliranih in validiranih aseptičnih razmerah.

Razredčeno raztopino, starejšo od 24 ur, je treba zavreči.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).

Za pogoje shranjevanja rekonstituiranega zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Škatla s 5 ampulami po 1 ml koncentrata za raztopino za infundiranje. Ampule so izdelane iz stekla hidrolitske odpornosti tipa I po Ph.Eur.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Koncentrat za raztopino za infundiranje je treba pred uporabo razredčiti (glejte poglavje 4.2). Razredčene raztopine, starejše od 24 ur, je treba zavreči.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Pfizer Luxembourg SARL, 51, Avenue J.F. Kennedy, L-1855 Luxembourg, Luksemburg

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/95/00147/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 29.09.1995

Datum zadnjega podaljšanja: 04.01.2011

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

13.09.2021