

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

PROSTIN VR; 500 µg/ml, roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 500 mikrogramów alprostadylu (*Alprostadilum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

PROSTIN VR zawiera 790 mg bezwodnego etanolu w każdej 1 ml fiołce, co odpowiada 790 mg/ml (79% w/v).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz: punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

PROSTIN VR stosowany jest w leczeniu podtrzymującym w celu tymczasowego utrzymania drożności przewodu tętniczego u noworodków z wrodzonymi wadami serca, których przeżycie do czasu zabiegu kardiochirurgicznego (korekcyjnego lub łagodzącego skutki wady) zależy od utrzymania drożności przewodu tętniczego. Do takich wrodzonych wad serca należą: atrezja zastawki pnia płucnego, zwężenie zastawki pnia płucnego, atrezja zastawki trójdzielnej, tetralogia Fallota, przerwanie ciągłości łuku aorty, koarktacja aorty, atrezja zastawki dwudzielnej, przełożenie dużych naczyń tętniczych z występującymi jednocześnie innymi wadami lub bez.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Droga podania dożylna i dotętnicza.

PROSTIN VR, roztwór do wstrzykiwań, należy rozcieńczyć przed podaniem.

Podawanie alprostadylu w postaci infuzji donaczyniowej rozpoczyna się zwykle od dawki 0,05 do 0,1 µg/kg mc./min. Dobre działanie lecznicze uzyskiwano również po zastosowaniu mniejszych dawek początkowych, jednak doświadczenie kliniczne w zakresie takich dawek jest ograniczone. Najczęściej stosowaną dawką jest 0,1 µg/kg mc./min. Po uzyskaniu działania leczniczego (u dzieci z nieprawidłowym przepływem płucnym jest to wzrost pO₂, a u dzieci z zaburzeniami w obrębie krążenia obwodowego – wzrost ciśnienia tętniczego lub pH krwi) należy zmniejszyć szybkość podawania infuzji tak, aby było możliwe podawanie najmniejszej skutecznej dawki umożliwiającej utrzymanie pożądanego działania terapeutycznego. Jeśli dawka 0,1 µg/kg mc./min jest niewystarczająca, można ją zwiększyć do 0,4 µg/kg mc./min, jednak zwiększanie szybkości podawania infuzji nie zawsze skutkuje zwiększeniem działania leczniczego.

Preferowaną drogą podawania produktu PROSTIN VR jest infuzja ciągła dożylna do dużego naczynia żylnego. Produkt można również podawać w pobliżu ujścia przewodu tętniczego poprzez cewnik

umieszczony w tętnicy pępkowej. W porównaniu do podawania drogą dożylną, podanie produktu drogą dotętniczną wiąże się ze zwiększoną częstością występowania objawów takich, jak zaczerwienienie skóry twarzy, bezdech i bradykardia.

INSTRUKCJA PRZYGOTOWANIA ROZTWORU

Zaleca się przygotowywanie nowego roztworu produktu co 24 godziny i przechowywanie sporządzonego roztworu w lodówce. Nie należy stosować roztworu, jeśli od chwili jego sporządzenia upłynęły ponad 24 godziny.

W celu przygotowania roztworu do wstrzykiwań, żadaną ilość produktu PROSTIN VR należy rozcieńczyć jałowym roztworem glukozy (rozcieńczalnik pierwszego wyboru) lub jałowym roztworem 0,9% NaCl. W przypadku zetknięcia się nierozcieńczonego produktu PROSTIN VR z plastikowym pojemnikiem roztwór staje się mętny. Zmianie może również ulec wygląd pojemnika. W takim przypadku należy wymienić zarówno roztwór, jak i pojemnik. Wystąpienie opisanego powyżej zjawiska zależy od stężenia roztworu. Zaleca się, by produkt PROSTIN VR dodawać bezpośrednio do rozcieńczalnika, oraz by unikać kontaktu produktu z plastikowymi powierzchniami. Wybór rozcieńczalnika zależy od rodzaju stosowanych pomp infuzyjnych.

W wyniku rozcieńczenia roztworu zawierającego 500 mikrogramów alprostadylu w podanych poniżej objętościach, uzyskuje się roztwory o następujących stężeniach (w $\mu\text{g/ml}$):

Całkowita objętość	Liczba mikrogramów alprostadylu 500 μg (ampułka 1 ml)
250 ml	2,0 $\mu\text{g/ml}$
100 ml	5,0 $\mu\text{g/ml}$
50 ml	10,0 $\mu\text{g/ml}$
25 ml	20,0 $\mu\text{g/ml}$

PRZYKŁAD:

Żądana dawka produktu: 0,1 $\mu\text{g/kg mc./min}$

Masa ciała noworodka: 2,8 kg mc.

Przygotowany roztwór do wstrzykiwań: 5 $\mu\text{g/ml}$

Infuzję roztworu do wstrzykiwań o stężeniu 5 $\mu\text{g/ml}$ należy podawać z następującą szybkością:

$$\frac{0,1 \mu\text{g/kg mc./min}}{5 \mu\text{g/ml}} = 0,02 \text{ ml/kg mc./min}$$

Podczas podawania produktu noworodkowi o masie ciała 2,8 kg należy zachować następującą szybkość infuzji:

$$0,02 \text{ ml/kg mc./min} \times 2,8 = 0,056 \text{ ml/min} \text{ lub } 3,36 \text{ ml/h}$$

Dzieci i młodzież

PROSTIN VR zawiera taką ilość etanolu, która może mieć wpływ na dzieci (patrz punkt 4.4).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną (alprostadyl) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produkt PROSTIN VR może być podawany wyłącznie przez wykwalifikowany personel medyczny w specjalistycznych oddziałach szpitalnych wyposażonych w sprzęt pozwalający na natychmiastowe

podjęcie intensywnej opieki medycznej nad noworodkiem.

Bezdech może pojawić się u około 10-12% noworodków z wrodzonymi wadami serca, leczonych alprostadyłem (PGE1). Bezdech jest jednym z najczęściej występujących działań niepożądanych u noworodków - zwłaszcza u tych z masą urodzeniową mniejszą niż 2,0 kg - i pojawia się najczęściej w ciągu pierwszej godziny podawania infuzji. Dlatego też podczas stosowania produktu PROSTIN VR zawsze należy zapewnić natychmiastowy dostęp do sprzętu przeznaczonego do prowadzenia oddechu wspomaganego.

Podczas leczenia produktem PROSTIN VR należy dążyć do możliwie jak najkrótszego czasu stosowania oraz podawać najmniejsze skuteczne dawki umożliwiające utrzymanie działania terapeutycznego. U dzieci w stanie krytycznym należy starannie rozważyć ryzyko związane z długotrwałym podawaniem infuzji produktu PROSTIN VR w stosunku do spodziewanych korzyści płynących z wdrożenia tej terapii.

W badaniach histopatologicznych przewodu tętniczego i tętnic płucnych u noworodków leczonych prostaglandyną E₁ zaobserwowano zmiany histologiczne polegające na osłabieniu struktury tkankowej tych naczyń. Swoistość i znaczenie kliniczne tych obserwacji nie są znane.

U noworodków po długotrwałej infuzji alprostadyłu (PGE1) obserwowano przerost warstwy korowej kości długich. Objaw ten ustępuje po zaprzestaniu leczenia.

U noworodków (i niemowląt), u których zaobserwowano skłonność do krwotoków, produkt PROSTIN VR należy podawać z zachowaniem ostrożności, gdyż prostaglandyna E₁ jest silnym inhibitorem agregacji płytek krwi.

Nie należy stosować alprostadyłu u noworodków (ani niemowląt) z zespołem zaburzeń oddychania (zespołem błon szklistych). Należy zawsze różnicować zespół zaburzeń oddychania od sinicznych wad serca (ograniczony przepływ płucny). Jeśli nie ma możliwości wykonania wszystkich badań diagnostycznych, podstawę rozpoznania powinny stanowić występowanie sinicy (pO₂ poniżej 40 torów) oraz radiologiczne potwierdzenie zmniejszenia przepływu płucnego.

Należy regularnie mierzyć ciśnienie tętnicze za pomocą cewnika umieszczonego w tętnicy pępkowej, pomiaru osłuchowego lub z użyciem sondy dopplerowskiej. W razie znacznego zmniejszenia ciśnienia tętniczego, należy niezwłocznie zmniejszyć szybkość podawania produktu.

Oslabienie ścian przewodu tętniczego oraz tętnic płucnych zgłaszano głównie w wyniku długotrwałego stosowania produktu.

Podanie alprostadyłu noworodkom (lub niemowlętom) może spowodować przerost części odźwiernikowej żołądka, co wtórnie powoduje zahamowanie pasażu żołądkowego. Działanie to wydaje się być związane z długością leczenia oraz całkowitą dawką alprostadyłu. Noworodki (lub niemowlęta), u których zalecana dawka jest podawana w czasie dłuższym niż 120 godzin, należy bardzo wnikliwie obserwować w celu wykrycia przerostu odźwiernika i utrudnionego pasażu żołądkowego.

Wśród noworodków (lub niemowląt) z ograniczonym przepływem płucnym zwiększenie nasycenia krwi tlenem jest odwrotnie proporcjonalne do poprzednich wartości pO₂, tj. większą odpowiedź obserwuje się u pacjentów z niskimi wartościami pO₂ (poniżej 40 mmHg), podczas gdy u pacjentów z wysokimi wartościami pO₂ (powyżej 40 mmHg) reakcja jest zazwyczaj słaba. Wśród noworodków (lub niemowląt) z ograniczonym przepływem płucnym skuteczność alprostadyłu wyznacza się poprzez pomiar wzrostu nasycenia krwi tlenem. Wśród noworodków (lub niemowląt) z ograniczonym przepływem krwi w krążeniu obwodowym skuteczność jest określana poprzez monitorowanie zwiększenia ciśnienia tętniczego krwi w tętnicach obwodowych i pH krwi.

Informacje dotyczące substancji pomocniczej

Każda 1 ml fiołka produktu PROSTIN VR zawiera 790 mg bezwodnego etanolu (patrz punkt 2), co odpowiada mniej niż 20 ml piwa lub 8 ml wina.

Przykład ekspozycji na etanol w oparciu o szybkość infuzji 0,1 µg/kg mc./min podawanej przez 24 godziny (patrz punkt 4.2) jest jak następuje:

- Podanie dawki 0,576 ml 1-miesięcznemu niemowlęciu o masie ciała 2 kg spowoduje narażenie na etanol wynoszące 227,52 mg/kg mc., co może spowodować zwiększenie stężenia alkoholu we krwi o około 37,9 mg/100 ml.

Dla porównania, u osoby dorosłej po wypiciu kieliszka wina lub 500 ml piwa stężenie alkoholu we krwi wyniesie prawdopodobnie około 50 mg/100 ml.

Etanol w tym produkcie leczniczym może mieć wpływ na dzieci. Objawami mogą być senność i zmiany zachowania.

Ponieważ ten produkt leczniczy podaje się zwykle powoli przez ponad 24 godziny, działanie etanolu może być zmniejszone (patrz punkt 4.2).

Jednoczesne podawanie z lekami zawierającymi, np. glikol propylenowy lub etanol może prowadzić do kumulacji etanolu i wywoływać działania niepożądane, szczególnie u małych dzieci o małej zdolności metabolicznej lub z niedojrzałością metaboliczną.

Ze względu na zawartość etanolu w tym produkcie leczniczym jego stosowanie należy dokładnie rozważyć u następujących grup pacjentów, którzy mogą być bardziej narażeni na działania niepożądane związane ze stosowaniem etanolu:

- pacjenci z chorobami wątroby
- pacjenci z padaczką

Ilość etanolu w tym produkcie leczniczym może zmieniać działanie innych leków.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie zgłaszano interakcji pomiędzy alprostadyłem a innymi lekami stosowanymi standardowo w leczeniu noworodków (lub niemowląt) z wrodzonymi wadami serca.

Lekami tymi były: antybiotyki (takie jak penicylina czy gentamycyna), leki o działaniu wazopresyjnym (takie jak dopamina lub izoprenalina), glikozydy nasercowe oraz leki moczopędne (takie jak furosemid).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Nie dotyczy.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie dotyczy.

4.8 Działania niepożądane

Najczęstsze działania niepożądane po podaniu alprostadyłu u noworodków (lub niemowląt) z wrodzoną wadą serca, w której istotną rolę odgrywa drożność przewodu tętniczego, związane były z działaniem farmakologicznym produktu.

Poniższe działania niepożądane zaobserwowane podczas leczenia alprostadylem (436 leczonych noworodków) występowały z następującą częstością: bardzo często ($\geq 1/10$), często: ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $\leq 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $\leq 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia endokrynologiczne	Rzadko	Hipoglikemia
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Hipokaliemia
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Drgawki
Zaburzenia serca	Często	Bradykardia, niedociśnienie, tachykardia
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często	Bezdech
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Biegunka
	Niezbyt często	Niedrożność żołądka, Przerost błony śluzowej żołądka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Niezbyt często	Wyrośla kostne
Zaburzenia naczyniowe	Niezbyt często	Kruchość naczyniowa
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Przejęściowa gorączka
	Często	Rozszerzenie naczyń podskórnych (zaczerwienienie)*

* Jedyne działanie niepożądane bezpośrednio związane z drogą podawania produktu, występujące częściej po podaniu dotętnicznym.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: 22 49-21-301

Faks.: 22 49-21-309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego.

4.9 Przedawkowanie

Do objawów przedawkowania zalicza się: bezdech, bradykardię, gorączkę, zmniejszenie ciśnienia tętniczego oraz zaczerwienienie skóry. W razie wystąpienia bezdechu lub bradykardii należy przerwać podawanie produktu i wdrożyć właściwe leczenie. Po wznowieniu infuzji konieczne jest ścisłe monitorowanie stanu noworodka. Jeśli wystąpi gorączka lub zmniejszenie ciśnienia tętniczego, zaleca się zredukowanie szybkości infuzji do czasu ustąpienia tych objawów. Zaczerwienienie skóry jest

zazwyczaj spowodowane niewłaściwym umiejscowieniem cewnika dotętniczego i z reguły ustępuje po zmianie położenia końcówki cewnika.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki stosowane w chorobach serca; prostaglandyny
kod ATC: C01E A01

Alprostadyl (prostaglandyna E₁) należy do grupy naturalnie występujących kwasów tłuszczowych charakteryzujących się różnorodnymi właściwościami farmakologicznymi. Najważniejsze biologiczne działanie prostaglandyn polega na: rozszerzeniu naczyń krwionośnych, hamowaniu agregacji płytek krwi oraz działaniu pobudzającym mięśnie gładkie przewodu pokarmowego i macicy. U ssaków dożylnie podanie alprostadylu w dawce od 1 do 10 µg/kg mc. prowadzi do obniżenia ciśnienia tętniczego poprzez zmniejszenie oporu obwodowego. Wraz z obniżeniem się ciśnienia tętniczego następuje odruchowe zwiększenie pojemności minutowej serca oraz częstości pracy serca. Mięśnie gładkie przewodu tętniczego są szczególnie wrażliwe na działanie alprostadylu. Skrawki tkanki jagnięcego przewodu tętniczego pod wpływem alprostadylu ulegają wyraźnemu zwiotczeniu. Ponadto zaobserwowano, że podanie alprostadylu u noworodków szczurów, królików i owiec powoduje ponowne otwarcie zamykającego się przewodu tętniczego. Powyższe obserwacje doprowadziły do podjęcia badań klinicznych z zastosowaniem alprostadylu u ludzkich noworodków z wrodzonymi wadami układu sercowo-naczyniowego powodującymi ograniczenie przepływu krwi w krążeniu obwodowym lub płucnym, u których utrzymanie drożności przewodu tętniczego jest konieczne do zapewnienia wystarczającego utlenowania krwi i przepływu obwodowego w dolnej części ciała.

U około 50% dzieci z ograniczonym przepływem krwi w krążeniu płucnym wartość pO₂ we krwi po podaniu alprostadylu w postaci infuzji wzrosła o co najmniej 10 mm Hg [średni wzrost wyniósł 14 mm Hg, a średni wzrost wysycenia krwi tlenem (saturacji) wyniósł około 23%]. Najlepsze wyniki uzyskiwano u noworodków w wieku poniżej 4 dni i z małą początkową wartością pO₂ we krwi. U noworodków z ograniczonym przepływem krwi w krążeniu obwodowym podanie alprostadylu często powoduje wzrost wartości pH (u dzieci, u których występuje kwasica), wzrost ciśnienia tętniczego w tętnicach obwodowych oraz zmniejszenie stosunku liczbowego wartości ciśnienia krwi w tętnicy płucnej do wartości ciśnienia krwi w aorcie.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Ponieważ alprostadyl jest szybko metabolizowany, produkt należy podawać w infuzji ciągłej. Do 80% krążącego we krwi alprostadylu może ulec rozkładowi podczas jednego przejścia przez płuca, głównie w procesie β- i ω-oksydacji. Metabolity w większości wydalone są przez nerki, a w ciągu 24 godzin od podania lek ulega prawie całkowitej eliminacji. Nie stwierdza się alprostadylu w postaci niezmięnionej w moczu, nie zaobserwowano również odkładania się alprostadylu lub jego metabolitów w tkankach.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego i toksycznego wpływu na reprodukcję, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Etanol bezwodny.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Należy unikać jakiegokolwiek kontaktu produktu PROSTIN VR z materiałami plastikowymi (patrz punkt 4.2 Dawkowanie i sposób podawania).

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze od 2°C do 8°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułki z bezbarwnego szkła w tekturowym pudełku. Opakowanie zawiera:

- 5 ampulek po 0,2 ml lub
- 5 ampulek po 0,5 ml lub
- 5 ampulek po 1 ml

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji lub domowych pojemników na odpadki.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

R/1551

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 29.11.1989 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 13.01.2014 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

13.09.2021