

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

PROSTIN VR 0,5 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

PROSTIN VR 0,5 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat 500 microgram alprostadil per ml concentraat voor oplossing.

Hulpstof met bekend effect: watervrij ethanol

Dit middel bevat 790 mg alcohol (ethanol) per ampul van 1 ml, overeenkomend met 790 mg/ml (79% w/v).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

PROSTIN VR 0,5 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie is geïndiceerd als palliatieve behandeling om de ductus arteriosus tijdelijk open te houden bij pasgeborenen met congenitale hartafwijkingen, die in afwachting van een corrigerende of palliatieve heelkundige ingreep enkel kunnen overleven indien de ductus arteriosus open blijft. Tot deze aangeboren hartafwijkingen behoren pulmonale atresie, pulmonale stenose, tricuspidalisatresie, tetralogie van Fallot, onderbreking van de aortaboog, coarctatie van de aorta, mitralisatresie of transpositie van de grote vaten met of zonder afwijkingen.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### Dosering

Het infuus wordt gewoonlijk gestart met 0,05 tot 0,1 microgram/kg/min alprostadil. Met startdosissen die lager zijn dan deze, werden blijkbaar ook goede resultaten bekomen. De ervaring hiermede is echter beperkt. De meeste ervaring berust op een dosis van 0,1 microgram/kg/min. Wanneer een therapeutisch effect bereikt wordt (verhoogde pO<sub>2</sub> bij kinderen met verstoorde pulmonaire bloedtoevoer of verhoogde systemische bloeddruk en bloed-pH bij kinderen met gestoorde systemische bloedcirculatie) dient de toedieningssnelheid teruggebracht tot de laagst mogelijke dosering, waarbij het gewenste effect behouden blijft. Indien de 0,1 microgram/kg/min dosering niet voldoende is, kan ze tot 0,4 microgram/kg/min opgedreven worden, hoewel hogere infusiesnelheden niet altijd sterkere effecten veroorzaken.

PROSTIN VR 0,5 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie dient bij voorkeur toegediend als continu IV infuus in een grote ader. Toediening is eveneens mogelijk via een katheter die door de arteria umbilicalis, naar de ductale opening wordt gebracht. Met de intra-arteriële toediening werden

hogere incidenties van blozen, apnoe en bradycardie waargenomen dan met de intraveneuze toediening.

### Wijze van toediening

PROSTIN VR is een concentraat voor oplossing voor infusie voor intra-arterieel of intraveneus gebruik.

#### *Aanwijzingen voor het verdunnen*

Bereid elke 24 uur een nieuwe oplossing en bewaar ze in de koelkast. Oplossingen die ouder zijn dan 24 uur mogen niet meer worden gebruikt.

Om een infusieoplossing te bereiden dient de gewenste hoeveelheid PROSTIN VR 0,5 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie te worden aangelengd met een steriele glucoseoplossing (eerste keuze verdunningsmiddel) of met een steriele zoutoplossing. Wanneer onverdunde PROSTIN VR infusievloeistof in contact komt met plastic recipiënten, kunnen weekmakers uit het plastic materiaal geabsorbeerd worden. De oplossing wordt dan troebel en het recipiënt kan van uitzicht veranderen. Wanneer dit gebeurt dient de oplossing en het recipiënt vervangen te worden. Dit verschijnsel is concentratieafhankelijk. Het is daarom aan te raden PROSTIN VR 0,5 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie rechtstreeks aan het verdunningsmiddel toe te voegen en contact met het plastic materiaal te vermijden. De verdunning moet worden bepaald in functie van het pompsysteem.

De volgende alprostadielconcentraties (microgram/ml) worden bereikt door het verdunnen van ampullen van 500 microgram alprostadiel met de volgende volumes:

<u>Totaal volume</u>	<u>Aantal microgram alprostadiel - 500 microgram (1 ml)</u>
250 ml	2,0 microgram/ml
100 ml	5,0 microgram/ml
50 ml	10,0 microgram/ml
25 ml	20,0 microgram/ml

#### VOORBEELD:

Gewenste infusiesnelheid: 0,1 microgram/kg/min

Neonatusgewicht: 2,8 kg

Bereide infusievloeistof: 5 microgram/ml

Met de bereide infusievloeistof van 5 microgram/ml moet de volgende infusiesnelheid worden ingesteld:

$$\frac{0,1 \text{ microgram/kg/min}}{5 \text{ microgram/ml}} = 0,02 \text{ ml/kg/min}$$

Voor een neonatusgewicht van 2,8 kg is de infusiesnelheid

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

#### Pediatrische patiënten

De alcohol in dit middel kan invloed hebben op kinderen (zie rubriek 4.4)

### **4.3 Contra-indicaties**

PROSTIN VR concentraat voor oplossing voor infusie is gecontra-indiceerd in geval van overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel (alprostadiel) of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

PROSTIN VR 0,5 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie mag in geen geval worden aangewend bij pasgeborenen (of zuigelingen) die lijden aan het "respiratory distress syndrome" (hyaliene-membranenziekte) dat soms met een cyanotische hartziekte kan worden verward. Indien de

geschikte middelen voor een juiste diagnose niet voorhanden zijn, zal de diagnose gebaseerd worden op de aanwezigheid van cyanose ( $pO_2$  minder dan 40 mm Hg) en een radioscopie die een verminderde pulmonale bloedsomloop aantoonst.

#### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

- Bereide oplossingen die ouder zijn dan 24 uur mogen niet meer worden gebruikt.
- Dit product dient uitsluitend in ziekenhuizen gebruikt te worden.
- Gezien de ernst van sommige bijwerkingen mag PROSTIN VR 0,5 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie enkel worden toegediend door gekwalificeerd medisch personeel in gespecialiseerde ziekenhuizen waar intensieve zorgen voor pasgeborenen onmiddellijk beschikbaar zijn (cardiopediatrie, cardiochirurgie).
- Bij pasgeborenen die met PROSTIN VR behandeld worden, is een continue cardiorespiratoire opvolging noodzakelijk. Controle van bloeddruk en lichaamstemperatuur samen met het meten van de transcutane bloedgassen ( $pO_2$ ,  $pCO_2$ ) is eveneens vereist.
- Apneu kan voorkomen in ongeveer 10-12% van de pasgeborenen met congenitale hartafwijkingen die behandeld worden met alprostadil ( $PGE_1$ ). Apneu wordt het meest waargenomen bij pasgeborenen, vooral zij die minder dan 2,0 kg wegen bij de geboorte, en treedt meestal op gedurende het eerste uur van infusie. Daarom zou alprostadil ( $PGE_1$ ) alleen gebruikt mogen worden wanneer geassisteerde ademhaling onmiddellijk beschikbaar is.
- Infusie van alprostadil dient zo kort mogelijk te zijn met de laagst mogelijke dosis waarmee het beoogde effect kan worden bereikt. Bij zuigelingen die zich in een kritieke toestand bevinden moet het risico verbonden aan een langdurig alprostadil infuus worden afgewogen tegen de mogelijke voordelen.
- Pathologische studies van de ductus arteriosus en pulmonale arteriën van zuigelingen die behandeld zijn met prostaglandine  $E_1$ , vertoonden histologische wijzigingen die verband houden met het verzwakkende effect op deze structuren. De specificiteit of klinische relevantie van deze resultaten is niet gekend.
- Verslapping van de wand van de ductus arteriosus en de pulmonale arteriën werd vooral gemeld tijdens langdurige toediening.
- Corticale proliferatie van de lange beenderen werd gemeld bij pasgeborenen tijdens langdurige infusies van alprostadil ( $PGE_1$ ) (14 dagen of meer). Bij kinderen trad na stopzetten van de therapie een regressie van de corticale proliferatie in.
- Bij pasgeborenen (en zuigelingen) bij wie een bloedingsneiging is vastgesteld dient alprostadil voorzichtig te worden toegepast, omdat prostaglandine  $E_1$  een krachtige remmer is van de bloedplaatjesaggregatie.
- De arteriële druk dient regelmatig gecontroleerd te worden door middel van een catheter via de slagader van de navelstreng, auscultatie of met een Dopplermeting. Mocht zich een significante daling van de arteriële druk voordoen, dan dient de toedieningssnelheid onmiddellijk verlaagd te worden.
- Het toedienen van alprostadil aan pasgeborenen (of zuigelingen) kan resulteren in obstructie van de maaguitgang als gevolg van antrumhyperplasie. Dit effect lijkt te zijn gerelateerd aan de duur van de therapie en de cumulatieve dosis van het geneesmiddel. Pasgeborenen (of zuigelingen) die langer dan 120 uur worden behandeld met alprostadil aan de aanbevolen dosering moeten nauwlettend worden gecontroleerd op het optreden van antrumhyperplasie en obstructie van de maaguitgang.
- Bij pasgeborenen (of zuigelingen) met een verminderde pulmonale bloedsomloop is de toename in oxygenatie omgekeerd evenredig met de vorige  $pO_2$ -waarde. Dat wil zeggen dat betere responses verkregen worden bij patiënten met lage  $pO_2$ -waarden (minder dan 40 mm Hg), terwijl patiënten met hoge  $pO_2$ -waarden (meer dan 40 mm Hg) meestal een minimale respons vertonen. Bij pasgeborenen (of zuigelingen) met een verminderde pulmonale bloedsomloop wordt de effectiviteit van alprostadil gemeten door het controleren van de toename in oxygenatie van het bloed. Bij pasgeborenen (of zuigelingen) met een verminderde systemische bloedsomloop wordt de effectiviteit bepaald door het controleren van de toename van de systemische bloeddruk en de pH van het bloed.

### Informatie over de hulpstof

Dit middel bevat 790 mg alcohol (ethanol) per ampul van 1 ml, overeenkomend met 790 mg/ml (79% w/v) (zie rubriek 2). De hoeveelheid per ampul van 1 ml in dit middel komt overeen met minder dan 20 ml bier of 8 ml wijn.

Een voorbeeld van blootstelling aan ethanol, gebaseerd op de maximale enkelvoudige dosis (zie rubriek 4.2) is als volgt:

Als een dosis van 0,576 ml van dit geneesmiddel wordt toegediend aan een kind van 1 maand oud dat 2 kg weegt, leidt dit tot een blootstelling van 227,52 mg/kg ethanol. Dit kan een stijging van de bloed alcohol concentratie (BAC) veroorzaken van ongeveer 37,9 mg/100 ml.

Ter vergelijking: als een volwassene een glas wijn of 500 ml bier drinkt dan is de BAC waarschijnlijk 50 mg/100 ml.

Gelijktijdig gebruik van medicijnen die bijvoorbeeld propyleenglycol of ethanol bevatten kan leiden tot accumulatie van ethanol en bijwerkingen veroorzaken, in het bijzonder bij jonge kinderen met lage of immature metabole capaciteit.

De alcohol in dit middel kan invloed hebben op kinderen. Kinderen kunnen slaperig worden of hun gedrag kan veranderen.

Aangezien dit middel meestal over een periode van 24 uur wordt toegediend, zal het effect van alcohol minder zijn (zie rubriek 4.2).

Er dient zorgvuldig rekening te worden gehouden met de hoeveelheid ethanol in dit middel bij de volgende patiëntengroepen die mogelijk een hoger risico op aan ethanol gerelateerde bijwerkingen hebben:

- Patiënten met een leverziekte
- Patiënten met epilepsie

De alcohol in dit middel kan invloed hebben op hoe andere middelen werken.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Er werden geen interacties waargenomen tussen alprostadil en de standaardtherapie die gebruikt wordt bij pasgeborenen (of zuigelingen) met congenitale hartafwijkingen.

Tot deze standaardtherapie behoren antibiotica zoals penicilline of gentamicine, vasopressoren zoals dopamine of isoprenaline, hartglycosiden en diuretica zoals furosemide.

### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

Niet van toepassing.

### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Niet van toepassing.

### **4.8 Bijwerkingen**

De meest voorkomende bijwerkingen van een infusie met alprostadil bij pasgeborenen (of zuigelingen) met ductus-gerelateerde congenitale hartafwijkingen behandeld met alprostadil, worden in verband gebracht met de farmacologische eigenschappen van het geneesmiddel.

De volgende bijwerkingen werden waargenomen en gemeld gedurende behandeling met alprostadil (436 behandelde pasgeborenen) met de volgende frequentie: Zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ).

<b>Systeem/Orgaanklasse</b>	<b>Frequentie</b>	<b>Bijwerkingen</b>
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>	Vaak	Diffuse intravasculaire stolling
	Soms	Anemie, trombocytopenie
	Zelden	Septikemie
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>	Vaak	Hypokaliëmie
<b>Endocriene aandoeningen</b>	Soms	Hypoglykemie
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	Vaak	Epileptische aanvallen
<b>Hartaandoeningen</b>	Vaak	Bradycardie, hypotensie, tachycardie
	Zelden	Hartstilstand
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>	Zeer vaak	Apneu
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>	Vaak	Diarree
	Soms	Maagobstructie, Hypertrofie van de maagmucosa
<b>Lever- en galaandoeningen</b>	Soms	Hyperbilirubinemie
<b><u>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</u></b>	Soms	Exostose
<b>Bloedvataandoeningen</b>	Soms	Vasculaire fragiliteit
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	Zeer vaak	Voorbijgaande pyrexie
	Vaak	Cutane vasodilatatie (blozen)*
	Zelden	Oedeem

\*Dit is de enige bijwerking die direct in verband gebracht wordt met de wijze van toediening, en wordt meer frequent aangetroffen bij intra-arteriële toediening.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten - Afdeling Vigilantie, Postbus 97, B-1000 BRUSSEL, Madou (website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be); e-mail: [adr@fagg.be](mailto:adr@fagg.be)).

#### **4.9 Overdosering**

Apneu, bradycardie, pyrexie, hypotensie en blozen kunnen tekenen zijn van overdosering van het geneesmiddel. In geval van apneu of bradycardie moet de infusie worden stopgezet en dient een passende correctieve behandeling ingesteld te worden. Waakzaamheid is geboden bij het opnieuw starten van de behandeling. Bij pyrexie of hypotensie moet de infusiesnelheid worden verlaagd tot deze symptomen verdwijnen. Blozen is gewoonlijk te wijten aan een onjuist geplaatste intra-arteriële katheter, en verdwijnt meestal na verplaatsing van de punt van de katheter.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: harttherapie

ATC-code: C01E A01

Alprostadil (prostaglandine E<sub>1</sub>) maakt deel uit van een groep natuurlijke vetzuren met diverse farmacologische werkingen. Vasodilatatie, inhibitie van de bloedplaatjesaggregatie en stimulering van het intestinale en uteriene gladde spierweefsel behoren tot de voornaamste effecten. Bij zoogdieren verlagen IV alprostadildosissen van 1 tot 10 microgram/kg de arteriële druk doordat ze de perifere weerstand verminderen. Deze drukdaling gaat gepaard met een reflectorische stijging van het hartminuutvolume en van de hartslag.

Het gladde spierweefsel van de ductus arteriosus is bijzonder gevoelig voor alprostadil en in aanwezigheid van het geneesmiddel vertonen ductusstroken van lammeren een sterke relaxatie. Bovendien werd de sluitende ductus bij pasgeboren ratten, konijnen en lammeren door toediening van alprostadil opnieuw geopend. Deze waarnemingen hebben geleid tot proeven met alprostadil bij zuigelingen met aangeboren defecten waardoor de systemische of pulmonale bloedcirculatie werden beperkt, en bij wie de ductus arteriosus open moest blijven om adequate bloedoxygenatie en bloedvoorziening in het onderlichaam te verzekeren.

Bij ongeveer 50% van de zuigelingen met beperkte pulmonale circulatie steeg de bloed-pO<sub>2</sub> na alprostadilinfusie met minstens 10 mm Hg (gemiddelde stijging van ongeveer 14 mm Hg en gemiddelde stijging van de zuurstofsaturatie van ongeveer 23 %). Over het algemeen werden de beste resultaten waargenomen bij zuigelingen die niet ouder dan vier dagen waren, en die een lage initiële bloed-pO<sub>2</sub> hadden.

Bij zuigelingen met beperkte systemische circulatie veroorzaakte alprostadil vaak een stijging van de pH in geval van acidosis, een stijging van de systemische bloeddruk en een daling van de verhouding tussen longslagader- en aortadruk.

### 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Omwille van zijn snelle metabolisering moet alprostadil via een continu infuus worden toegediend. Tot 80% van het circulerende alprostadil kan tijdens één enkele longpassage worden gemetaboliseerd, voornamelijk door bèta- en omegaoxidatie. De metabolieten worden hoofdzakelijk door de nieren uitgescheiden en 24 uur na de toediening is het geneesmiddel nagenoeg volledig geëlimineerd. In de urine is geen ongewijzigd alprostadil teruggevonden en er zijn geen aanwijzingen van weefselretentie voor alprostadil noch voor zijn metabolieten.

### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er zijn geen gegevens beschikbaar.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

Watervrij ethanol.

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Het is aanbevolen om elk contact tussen PROSTIN VR 0,5 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie en plastic materiaal te vermijden, zie rubriek 4.2.

### 6.3 Houdbaarheid

36 maanden.

De verdunde oplossingen moeten binnen 24 uur gebruikt worden en moeten bewaard worden in de koelkast.

#### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C).

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

#### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

1 ampul met 1 ml concentraat voor oplossing voor infusie.

Uitsluitend voorbehouden voor gebruik in ziekenhuizen.

#### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Geen bijzondere vereisten.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

### **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Pfizer NV, Pleinlaan 17, 1050 Brussel, België

### **8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

BE124801

Afleveringswijze: geneesmiddel op medisch voorschrift.

### **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 10 november 1983

Datum van laatste verlenging: 11 december 2006

### **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Goedkeuringsdatum: 07/2021