

**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 bevat 0,5 mg alprostadil (prostaglandine E1) per ml.

**Hulpstof(fen) met bekend effect**

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

***Beschrijving:***

Heldere vloeistof in ampul

**4. KLINISCHE GEGEVENS****4.1. Therapeutische indicaties**

Prostin VR kan worden toegepast als palliatieve, niet-definitieve behandeling om de ductus arteriosus tijdelijk open te houden bij neonaten met congenitale hartafwijkingen. De tijdelijke verbetering in de klinische toestand van het kind opent de mogelijkheid tot het doen van diagnostiek en het plannen van eventuele heelkundige ingrepen. Tot deze aangeboren hartafwijkingen behoren pulmonalisatresie/stenose, tricuspidalisatresie, tetralogie van Fallot, onderbreking van de aortaboog, coarctatie van de aorta, mitralisatresie of transpositie van de grote vaten met of zonder andere afwijkingen.

De maximale werking van Prostin VR wordt gezien bij pasgeborenen van 4 dagen of jonger. Het heeft in het algemeen weinig zin de behandeling te beginnen bij kinderen die ouder zijn dan 10 dagen.

**4.2. Dosering en wijze van toediening****Dosering**

Het infuus dient gestart te worden met 0,1 microgram alprostadil per kilogram lichaamsgewicht per minuut. Wanneer een therapeutisch effect bereikt wordt (verhoogde pO<sub>2</sub> bij kinderen met verstoorde pulmonale bloedsomloop of verhoogde systemische bloeddruk en bloed pH bij kinderen met gestoorde systemische bloedsomloop) dient de toedieningssnelheid teruggebracht te worden tot de laagst mogelijke dosering, waarbij de gewenste uitwerking gehandhaafd blijft. Hiertoe dient de dosering verlaagd te worden van 0,1 tot 0,05 - 0,025 - 0,01 microgram per kilogram per minuut.

Indien de dosering van 0,1 microgram per kilogram per minuut niet voldoende is mag deze voorzichtig tot 0,4 microgram per kilogram per minuut verhoogd worden, hoewel hogere infusiesnelheden niet altijd sterkere effecten veroorzaken.

### Wijze van toediening

Prostin VR dient bij voorkeur te worden toegediend als continu intraveneus infuus in een grote vene. Toediening is eveneens mogelijk via een katheter die bij de ductusingang wordt geplaatst. Bij beide toedieningswijzen zijn bijwerkingen gezien die echter wel onderling verschillend waren. Met name kwam bij de intra-arteriële toediening roodheid van het gelaat vaker voor dan bij intraveneuze toediening.

### Pediatrische patiënten

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

## **4.3. Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

## **4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Alprostadil mag alleen worden toegediend door gekwalificeerd medisch personeel in ziekenhuizen met een intensive care afdeling voor kinderen.

Bij ongeveer 10 tot 12% van de neonaten met congenitale hartafwijkingen die met alprostadil (PGE1) behandeld worden, kan apneu voorkomen. Apneu komt het meest voor bij neonaten die bij de geboorte minder dan 2 kg wegen en treedt meestal op tijdens het eerste uur van de intraveneuze toediening. Daarom dient bij gebruik van alprostadil de ademhaling te worden bewaakt en dient de mogelijkheid voor snelle intubatie en beademing aanwezig te zijn.

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 te verwachten voordelen.

Pathologische onderzoeken van de ductus arteriosus en de pulmonale slagader van zuigelingen die behandeld zijn prostaglandine E1 vertoonden histologische veranderingen die verband houden met het verzwakkende effect op deze structuren. De specificiteit of de klinische relevantie van deze resultaten is niet bekend.

Corticale proliferatie van de lange botten is gemeld bij neonaten tijdens langdurig alprostadil infuus (PGE1). Bij kinderen trad na staking van de therapie een regressie van deze proliferatie in.

Bij neonaten (of zuigelingen) bij wie een verhoogde bloedingsneiging is vastgesteld dient alprostadil voorzichtig te worden toegepast, omdat prostaglandine E1 een krachtige remmer is van de bloedplaatjesaggregatie.

Bij neonaten (of zuigelingen) die lijden aan Respiratory Distress Syndrome (RDS, respiratoire insufficiëntie) ten gevolge van hyaline membraanziekte, mag alprostadil niet worden toegepast. Er dient altijd een differentiële diagnose gemaakt te worden tussen RDS en cyanose t.g.v. hartafwijkingen (beperkte pulmonale bloedsomloop). Wanneer een volledige diagnose niet direct beschikbaar is, dient de diagnose gebaseerd te zijn op de aanwezigheid van cyanose (pO<sub>2</sub> minder dan 40 mm Hg) en röntgenfoto's die een beperkte pulmonale bloedsomloop laten zien.

Vanaf het begin van de infusie dient bij alle neonaten de arteriële druk regelmatig gecontroleerd te worden d.m.v. een katheter 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.

Verslapping van de wand van de ductus arteriosus en de pulmonale slagaders is vooral gemeld tijdens langdurige toediening.

Het toedienen van alprostadil aan neonaten (of zuigelingen) kan resulteren in obstructie van de maaguitgang als gevolg van hyperplasie van het onderste gedeelte van de maag (antrum). Dit effect lijkt te zijn gerelateerd aan de duur van de therapie en de cumulatieve dosis van het geneesmiddel. Neonaten (of zuigelingen) die langer dan 120 uur worden behandeld met alprostadil in de aanbevolen dosering moeten nauwlettend worden gecontroleerd op het optreden van antrumhyperplasie en obstructie van de maaguitgang.

Bij neonaten (of zuigelingen) met een verminderde pulmonale bloedsomloop is de toename in oxygenatie omgekeerd proportioneel ten opzichte van de vorige pO<sub>2</sub> waarde. Dat wil zeggen dat betere responsen verkregen worden bij patiënten met lage pO<sub>2</sub> waarden (minder dan 40 mm Hg), terwijl patiënten met hoge pO<sub>2</sub> waarden (meer dan 40 mm Hg) meestal een minimale respons vertonen. Bij neonaten (of zuigelingen) met een verminderde pulmonale bloedsomloop wordt de effectiviteit van alprostadil gemeten door het monitoren van de toename in oxygenatie van het bloed. Bij neonaten (of zuigelingen) met een verminderde systemische bloedsomloop wordt de effectiviteit bepaald door het monitoren 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 een infusiesnelheid van 0,1 mcg/kg/min toegepast gedurende 24u (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 zijn geen geneesmiddelinteracties gemeld tussen alprostadil en de standaard therapie die wordt toegepast bij neonaten (of zuigelingen) met aangeboren hartafwijkingen.

Standaardtherapie omvat antibiotica, zoals penicilline of gentamycine; vasopressoren, zoals dopamine of isoprenaline; cardiale glycosiden; en diuretica, zoals furosemide.

#### 4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Gezien de indicatie van Prostin VR is deze rubriek niet van toepassing.

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

Gezien de indicatie van Prostin VR is deze rubriek niet van toepassing.

#### 4.8. Bijwerkingen

Bij neonaten (en zuigelingen) met aangeboren hartafwijkingen afhankelijk van de ductus, liggen de meest frequent waargenomen bijwerkingen van alprostadil in het verlengde van de bekende farmacologische werking van het product.

De volgende bijwerkingen zijn waargenomen en gemeld tijdens de behandeling met alprostadil (436 behandelde patiënten) met de volgende frequenties: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ).

##### *Infecties en parasitaire aandoeningen*

Vaak: septikemie

##### *Voedings- en stofwisselingsstoornissen*

Vaak: hypokaliëmie

##### *Zenuwstelselaandoeningen*

Vaak: convulsies

##### *Hartaandoeningen*

Vaak: bradycardie, hypotensie, tachycardie, hartstilstand

##### *Bloedvataandoeningen*

Vaak: gedissemineerde intravasculaire coagulatie

Zelden: vasculaire fragiliteit

##### *Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen*

Zeer vaak: apneu

##### *Maagdarmsstelselaandoeningen*

Vaak: diarree

Zelden: gastrische obstructie, hypertrofie van de gastrische mucosa

##### *Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen*

Zelden: exostose

##### *Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen*

Zeer vaak: koorts

Vaak: Oppervlakkige vasodilatatie (roodheid van het gelaat)\*, oedeem

\* Dit is de enige bijwerking die direct gerelateerd is aan de toedieningsweg en die vaker voorkomt 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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

### **4.9. Overdosering**

Apneu, bradycardie, pyrexie, hypotensie en roodheid van het gelaat kunnen tekenen zijn van overdosering. In geval van apneu of bradycardie dient de infusie te worden gestaakt en een passende medische behandeling te worden ingesteld. Waakzaamheid is geboden bij het opnieuw starten van de infusie. Bij pyrexie of hypotensie dient de infusiesnelheid te worden verlaagd tot deze symptomen verdwijnen. Roodheid van het gelaat 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 categorie: cardiovasculair stelsel: prostaglandines, ATC-code: C01EA01

Een continu, intra-arterieel of intraveneus infuus met Prostin VR gaf een dilatatie van de ductus arteriosus bij neonaten. Bij neonaten met congenitale afwijkingen met als gevolg een verminderde pulmonale bloedcirculatie, deed Prostin VR de arteriële bloeddruk en de zuurstofverzadiging met succes toenemen. Bij pasgeborenen met een verminderde lichaamscirculatie kan het gunstige effect van Prostin VR worden afgelezen aan toename van de bloeddruk in de aorta descendens, verbetering van de pulsaties van de arteriae femorales, afname van de metabole acidose en toename van de urineproductie. Het werkingsmechanisme van alprostadil staat nog niet vast, maar het is mogelijk dat de natuurlijk voorkomende prostaglandinen de foetale ductus arteriosus helpen open houden via relaxatie van het gladde spierweefsel van de ductus.

Bij proefdieren en bij mensen kunnen hoge doses prostaglandinen een bloeddrukverlagend effect hebben. Waarschijnlijk wordt dit veroorzaakt door relaxatie van het gladde spierweefsel van het vaatstelsel. Met de doses Prostin VR die zijn gebruikt om de ductus arteriosus open te houden, was dit effect zonder klinische betekenis. Ook kan Prostin VR de lichaamstemperatuur bij de mens doen toenemen, wat inderdaad het geval was bij neonaten aan wie het middel werd toegediend om de ductus arteriosus open te houden.

### **5.2. Farmacokinetische eigenschappen**

Geen bijzonderheden.

### **5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Geen bijzonderheden.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1. Lijst van hulpstoffen**

Watervrij ethanol

**6.2. Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

**6.3. Houdbaarheid**

3 jaar

**6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

Na verdunnen mag de gerede oplossing 24 uur bij kamertemperatuur worden bewaard.

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

Prostin VR is verkrijgbaar in glazen ampullen à 1 ml.

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

Om een infusieoplossing te bereiden moet 1 ml Prostin VR worden verdund met steriele fysiologisch zout- of glucoseoplossing. De verdunningsgraad hangt af van het gebruikte infusiepompstelsel. Elke 24 uur dient een verse infusieoplossing te worden aangemaakt. Oplossingen die ouder zijn dan 24 uur mogen niet meer worden gebruikt.

Om een infusieoplossing van 500 microgram alprostadil te verkrijgen dient 1 ml Prostin VR opgelost te worden in 25 tot 100 ml steriele fysiologisch zout- of glucose oplossing. De infusiesnelheid (in ml/uur) waarbij 0,1 microgram per kilogram per minuut wordt toegediend, kan als volgt worden berekend:

$$\text{Infusiesnelheid (ml/uur)} = \frac{\text{volume dat 500 microgram alprostadil bevat (ml)} \times \text{lichaamsgewicht (kg)}}{83,3}$$

Met behulp van een infusiepomp die alleen geringe toedieningssnelheden toelaat, dient 2 tot 4 ml per uur geïnfundeerd te worden. Het volume fysiologisch zout- of glucose oplossing dat aan 1 ml Prostin VR dient te worden toegevoegd om bij de gekozen pompsnelheid 0,1 microgram alprostadil per kilogram per minuut te doseren, kan als volgt worden berekend:

$$\text{Vereiste hoeveelheid zout- of glucoseoplossing (ml)} = \frac{\text{pompsnelheid (ml/uur)} \times 83,3}{\text{lichaamsgewicht (kg)}} - 1$$

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

Pfizer bv  
Rivium Westlaan 142  
2909 LD Capelle a/d IJssel

**8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

RVG 10041

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 8 januari 1985  
Datum van laatste verlenging: 8 januari 2015

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 2, 4.2, 4.4 en 6.1: 8 juli 2021

NLD 21G06