

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

PROSTIN VR 500 mcg/1ml soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una fiala contiene:

Principio attivo: Alprostadil, microgrammi 500

Eccipiente con effetti noti: Alcool disidratato

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

PROSTIN VR è indicato come terapia palliativa, non definitiva, per mantenere temporaneamente aperto il dotto arterioso fino a quando non possa essere effettuato un intervento chirurgico correttivo o palliativo in neonati con difetti cardiaci congeniti e la cui sopravvivenza dipende dalla beanza del dotto arterioso. Questi difetti cardiaci congeniti sono: atresia della polmonare, stenosi della polmonare, atresia della tricuspide, tetralogia di Fallot, interruzione dell'arco aortico, coartazione dell'aorta, stenosi aortica, atresia aortica, atresia mitralica o trasposizione dei grossi vasi con o senza altri difetti.

Nei neonati con una riduzione del flusso ematico polmonare, l'aumento dell'ossigenazione ematica è inversamente proporzionale ai valori di pO₂ precedenti al trattamento; nei pazienti con un basso valore di pO₂ si ottengono le migliori risposte mentre, al contrario, in caso di pazienti con valori di pO₂ uguali o superiori a 40 mmHg generalmente si osservano miglioramenti limitati.

PROSTIN VR deve essere somministrato solo da personale medico adeguatamente addestrato nell'ambito di strutture sanitarie dotate di centri di terapia intensiva pediatrica.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

PROSTIN VR soluzione sterile deve essere diluito prima di essere somministrato.

È preferibile somministrare PROSTIN VR soluzione sterile, mediante infusione endovenosa continua, utilizzando una grossa vena. In alternativa, PROSTIN VR può essere somministrato tramite un catetere inserito nell'arteria ombelicale e posizionato a livello dell'apertura del dotto. Nei neonati in cui sono state utilizzate entrambe le vie di somministrazione sopradescritte, sono stati osservati equivalenti incrementi della pO₂ ematica.

L'infusione dovrebbe iniziare con 0,05-0,1 microgrammi di alprostadil per chilogrammo di peso corporeo per minuto. Sono stati riportati buoni risultati anche impiegando dosi iniziali inferiori; tuttavia questi dati sono in larga parte aneddotici.

Nella maggior parte della casistica è stata impiegata una dose iniziale di 0,1 microgrammi /kg/minuto.

Dopo aver ottenuto una risposta terapeutica (definibile come aumento della pO₂ nei neonati con restrizione del flusso ematico polmonare o aumento della pressione arteriosa sistemica e del pH nei neonati con restrizione del flusso ematico sistemico) si deve ridurre la velocità di infusione fino a raggiungere il minimo dosaggio efficace, diminuendo, in pratica, il dosaggio da 0,1 a 0,05 a 0,025 a 0,001 microgrammi per chilogrammo di peso corporeo per minuto.

Qualora non si ottenga una risposta adeguata con una dose iniziale di 0,1 microgrammi/kg/minuto, il dosaggio può essere aumentato fino a 0,4 microgrammi/kg/minuto sebbene, in generale, velocità di infusione più elevate non producono un aumento di efficacia.

Istruzioni per la diluizione

Per preparare le soluzioni da infusione è necessario diluire 1 ml di PROSTIN VR soluzione sterile, con una soluzione sterile per infusione endovenosa di cloruro di sodio o di destrosio fino a raggiungere i volumi richiesti dal sistema di infusione disponibile. Preparare soluzioni da infusione fresche ogni 24 ore. **Scartare qualsiasi soluzione che abbia più di 24 ore.**

La tabella qui di seguito riportata consente di stabilire la velocità di infusione di un campione diluito di PROSTIN VR, al fine di somministrare un dosaggio di 0,05 o 0,1 microgrammi di alprostadil per chilogrammo di peso corporeo per minuto.

DILUIZIONE E VELOCITA' DI INFUSIONE DI PROSTIN VR

Volume di diluizione di una fiala (500 microgrammi) di alprostadil	Concentrazione approssimativa della soluzione (microgrammi/ml)	Velocità di infusione (ml/min per kg) per somministrare un dosaggio di 0,05 microgrammi/kg/min	Velocità di infusione (ml/min per kg) per somministrare un dosaggio di 0,1 microgrammi/kg/min
250 ml	2	0,025	0,05
100 ml	5	0,01	0,02
50 ml	10	0,005	0,01
25 ml	20	0,0025	0,005

Esempio: per somministrare 0,1 microgrammi/kg di peso corporeo per minuto ad un neonato del peso di 2,8 kg, dovendo diluire una fiala di PROSTIN VR in 100 ml di soluzione fisiologica o glucosata, la velocità di infusione = 0,02 ml/min per kg x 2,8 kg = 0,056 ml/min ovvero 3,36 ml/h.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

PROSTIN VR deve essere somministrato solo da personale medico adeguatamente addestrato nell'ambito di strutture sanitarie dotate di centri di terapia intensiva pediatrica.

Approssimativamente nel 10-12% dei neonati con anomalie cardiache congenite trattati con PROSTIN VR (prostaglandina E1, PGE1), si è manifestata apnea. L'apnea può interessare più frequentemente i neonati con peso corporeo alla nascita inferiore a 2 kg e normalmente compare durante la prima ora di infusione del farmaco.

La somministrazione di PROSTIN VR deve essere pertanto effettuata solo dove sia possibile garantire una respirazione assistita immediata.

PROSTIN VR deve essere somministrato per il minor tempo possibile impiegando la minima dose efficace in grado di produrre la risposta terapeutica desiderata. Nei neonati in condizioni critiche, i rischi di una infusione a lungo termine di PROSTIN VR devono essere confrontati con i reali benefici del trattamento.

Studi patologici sul dotto arterioso e sulle arterie polmonari nei lattanti trattati con prostaglandina E1, hanno dimostrato cambiamenti istologici relativi all'indebolimento di queste strutture. La specificità o rilevanza clinica di questi risultati non sono note.

Nei neonati sottoposti ad infusioni di lunga durata di PROSTIN VR (PGE1) è stata osservata proliferazione corticale delle ossa lunghe. La proliferazione corticale nei bambini regrediva dopo la sospensione del trattamento.

Dopo l'infusione di alprostadil protratta nel tempo, è stata anche osservata una riduzione della componente muscolare del dotto arterioso e dell'arteria polmonare, che può essere causa di problemi durante l'intervento chirurgico.

Poiché la prostaglandina E1 è un potente inibitore dell'aggregazione piastrinica, PROSTIN VR deve essere usato con cautela nei neonati (o lattanti) con tendenza al sanguinamento.

PROSTIN VR non deve essere impiegato nei neonati (o lattanti) affetti da sindrome da distress respiratorio (malattia delle membrane ialine). È necessario sempre effettuare una diagnosi differenziale fra sindrome da distress respiratorio e cardiopatie cianogene (restrizione del flusso ematico polmonare). Nel caso in cui non sia possibile impiegare in tempo utile tecniche diagnostiche complete, la diagnosi deve essere basata sulla presenza di cianosi (pO_2 inferiore a 40 mmHg) e evidenza radiologica di diminuzione del flusso ematico polmonare.

Si deve monitorare la pressione arteriosa mediante catetere arterioso ombelicale, auscultazione o con un trasduttore Doppler. **Se la pressione arteriosa diminuisce in modo significativo, la velocità di infusione deve essere ridotta immediatamente.**

L'indebolimento delle pareti del dotto arterioso e delle arterie polmonari è stato essenzialmente riportato durante somministrazioni prolungate.

La somministrazione dell'alprostadil nei neonati (o lattanti) può determinare l'insorgenza di ostruzione dell'antro gastrico secondaria all'iperplasia antrale. Tale effetto sembra essere correlato alla durata della terapia e alla dose cumulativa del farmaco. I neonati (o lattanti) ai quali viene somministrato l'alprostadil alle dosi raccomandate per più di 120 ore, devono essere accuratamente monitorati per qualsiasi evidenza di iperplasia antrale e di ostruzione dell'antro gastrico.

Nei neonati (o lattanti) con una diminuzione del flusso ematico polmonare, l'aumento dell'ossigenazione ematica è inversamente proporzionale ai valori di pO_2 precedenti al trattamento; ovvero nei pazienti con un basso valore di pO_2 (meno di 40mmHg) si ottengono

migliori risposte, mentre, al contrario, in caso di pazienti con alti valori di pO₂ (più di 40 mmHg) si osserva una risposta minima.

Nei neonati (o lattanti) con una diminuzione del flusso ematico polmonare, l'efficacia di PROSTIN VR è determinata monitorando l'aumento dell'ossigenazione ematica. Nei neonati (o lattanti) con una diminuzione del flusso ematico sistemico, l'efficacia è valutata sulla base dell'aumento della pressione arteriosa sistemica e del pH ematico.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti:

Questo medicinale contiene piccole quantità di etanolo (alcool) inferiori a 100 mg per dose.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Nei neonati (o lattanti) con anomalie cardiache congenite (restrizione del flusso ematico, polmonare o sistemico) non sono state riportate interazioni farmacologiche fra PROSTIN VR e i farmaci usualmente impiegati quali: antibiotici (penicillina e gentamicina), vasopressori (dopamina e isoproterenolo), glucosidi cardioattivi e diuretici (furosemide).

Quando l'alprostadil è stato somministrato insieme a insulina, è stato osservato nell'uomo una diminuzione della glicemia significativamente maggiore rispetto a quando registrato dopo somministrazione di sola insulina.

Studi controllati su animali hanno evidenziato un sinergismo fra alprostadil e disulfiram. Studi in vitro hanno mostrato un'interazione con noradrenalina, indometacina, morfina e PGE₂.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Non si applica, in quanto il farmaco viene somministrato unicamente ai neonati.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non pertinente.

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati più frequenti osservati dopo infusione di alprostadil in neonati (o lattanti) con anomalie cardiache congenite del dotto arterioso, in trattamento con alprostadil, sono relativi agli effetti farmacologici del farmaco.

Durante il trattamento con alprostadil (436 neonati trattati) sono stati osservati e riportati i seguenti effetti indesiderati, con la seguente frequenza: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$ e $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$).

Classificazione per organi e sistemi	Frequenza	Effetti indesiderati
Patologie del sistema nervoso	Comune	Convulsioni

Patologie cardiache	Comune	Bradycardia, ipotensione, tachicardia
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Molto comune	Apnea
Patologie gastrointestinali	Comune	Diarrea
	Non comune	Ostruzione gastrica, Ipertrofia della mucosa gastrica
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Non comune	Esostosi
Patologie vascolari	Non comune	Fragilità vascolare
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Piressia transitoria
	Comune	Vasodilatazione cutanea (vampate)*

*Questo è l'unico effetto indesiderato direttamente correlato alla via di somministrazione, essendo più frequente con la somministrazione intra arteriosa.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette.

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Un sovradosaggio si può manifestare con la comparsa di apnea, bradicardia, piressia, ipotensione e vampate di calore.

In caso di apnea o bradicardia è necessario interrompere l'infusione e provvedere agli appropriati trattamenti. La ripresa dell'infusione va effettuata con cautela. Se compaiono piressia o ipotensione, è necessario ridurre la velocità di infusione fino alla scomparsa della sintomatologia. Normalmente la comparsa di vampate di calore è correlata ad un non corretto posizionamento intraarterioso del catetere e si alleviano, di solito, riposizionando il catetere.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Prostaglandine

Codice ATC: C01EA01

L'alprostadil, acido (11alfa, 13E, 15S) -11,15 diidrossi-9-oxoprost-13-en-1-oico, più comunemente denominato prostaglandina E₁, appartiene alla famiglia degli acidi grassi ciclici naturali ed è un derivato dell'acido dihomio- γ -linolenico.

La vasodilatazione, l'inibizione dell'aggregazione piastrinica e la stimolazione della muscolatura liscia intestinale e uterina possono essere considerati fra i suoi effetti principali. Dosi di alprostadil di 1-10 microgrammi per chilo di peso corporeo, somministrate per via endovenosa, determinano una riduzione della pressione arteriosa nei mammiferi mediante una diminuzione delle resistenze periferiche. La riduzione della pressione arteriosa comporta di riflesso un aumento della gittata e della frequenza cardiaca.

La muscolatura liscia del dotto arterioso è particolarmente sensibile all'alprostadil. Infatti segmenti di dotto di agnello mostrano una marcata dilatazione in presenza del farmaco. Inoltre, dopo somministrazione di alprostadil, si osserva la riapertura di dotti già chiusi in ratti, conigli e agnelli neonati. Queste osservazioni hanno portato a studiare l'impiego dell'alprostadil nei neonati portatori di difetti congeniti che comportino una diminuzione del flusso sanguigno sistemico o polmonare, in cui l'ossigenazione ematica e una adeguata perfusione tissutale dei distretti corporei dipendono dalla pervietà del dotto arterioso.

Nei neonati con una riduzione del flusso ematico polmonare, circa il 50% ha risposto alla somministrazione dell'alprostadil per infusione, con un aumento di almeno 10 mmHg della pO₂ ematica (l'incremento medio è stato di 14 mmHg e l'incremento medio della saturazione d'ossigeno è stato di circa il 23%).

Generalmente, è stata osservata una risposta migliore nei pazienti con una bassa pO₂ nati da non più di quattro giorni.

Nei neonati con una riduzione del flusso ematico sistemico, dopo somministrazione dell'alprostadil si è osservato un aumento del pH nei soggetti affetti da acidosi, un aumento della pressione arteriosa sistemica e una diminuzione del rapporto pressione arteriosa polmonare/pressione aortica.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

L'alprostadil, somministrato per via endovenosa, viene rapidamente metabolizzato nell'uomo. Dopo una singola dose di 0,2-0,5 microgrammi di alprostadil marcato con trizio, il materiale marcato veniva rimosso rapidamente dal circolo ematico con un'emivita di eliminazione stimata di 5-10 minuti.

Mediante un'infusione endovenosa di 125 microgrammi/ora di alprostadil marcato con trizio, si è ottenuta una concentrazione ematica costante dopo 90-120 minuti di infusione.

L'alprostadil si lega debolmente con l'albumina sierica.

L'alprostadil viene metabolizzato principalmente a livello polmonare mediante reazione di ossidazione. Approssimativamente l'80% dell'alprostadil circolante può essere metabolizzato al primo passaggio polmonare. Il principale metabolita nell'uomo è il 13,14-diidro-15-ossi-alprostadil. I metaboliti hanno un'attività relativamente ridotta e vengono escreti principalmente a livello renale. Non è stata riscontrata la presenza di alprostadil non metabolizzato nelle urine.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati di tossicità acuta relativi all'animale da esperimento sono i seguenti:

Specie animale	Somministrazione	DL ₅₀ (mg/Kg)
Topo	EV	96
Topo adulto	SC	76
Topo neonato	SC	12
Ratto	EV	29
Ratto adulto	SC	25
Ratto neonato	SC	33

L'alprostadil è stato somministrato a 4 gruppi di 10 ratti Sprague-Dawley di entrambi i sessi in infusione continua EV, alle dosi di 0-150-475-1.500 ng/Kg/min. per 30 giorni. I principali segni clinici includevano letargia, lacrimazione eccessiva, arrossamento delle superfici cutanee, edema all'estremità distali delle zampe ed un'eccessiva secrezione delle ghiandole sebacee auricolari. Non sono state osservate alterazioni dei parametri ematochimici.

L'alprostadil è stato somministrato a cani Beagle di entrambi i sessi in infusione continua EV, alle dosi di 0-32-100-320 ng/Kg/min. per 14 giorni. I principali segni clinici osservati includevano anoressia, lacrimazione, ptosi palpebrale inferiore, debolezza muscolare ed edema distale delle zampe. E' stato registrato un aumento delle piastrine, della fosfatasi alcalina e della creatininfosfochinasi ed una diminuzione dell'albuminemia e della calcemia.

Non sono state riportate alterazioni istologiche o macroscopiche attribuibili all'alprostadil.

Non sono stati effettuati studi a lungo termine di cancerogenesi o sugli effetti sulla fertilità. I tests di mutagenesi non hanno rilevato una mutagenicità potenziale.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Alcool disidratato q.b. a ml 1,0

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C)

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Fiala in vetro neutro, con prerottura di sicurezza.
PROSTIN VR 500 microgrammi/ml, fiala da 1 ml.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pfizer Italia S.r.l., via Isonzo, 71 - 04100 Latina

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

PROSTIN VR, 1 fiala 1 ml, AIC 026381020.

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 27 luglio 1987 / Data del rinnovo più recente: 31 maggio 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO