

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Alprostadil "REMEDIA" 500 µg concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂȘI CANTITATIVĂ

Un ml concentrat pentru soluție perfuzabilă conține alprostadil 500µg.

Excipient cu efect cunoscut: etanol anhidru 788 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Soluție limpede, incoloră, cu miros caracteristic de etanol.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Alprostadil "REMEDIA" este indicat pentru menținerea permeabilității canalului arterial la nou-născuții cu boli cardiace congenitale cianogene, la care acest obiectiv este vital. Scopul tratamentului este menținerea permeabilității canalului arterial Botallo, ameliorând astfel circulația și oxigenarea până la efectuarea tratamentului chirurgical de corecție sau paleativ.

Aceste boli cardiace congenitale sunt:

- malformații asociate cu o circulație sanguină pulmonară redusă precum atrezia pulmonară, stenoza pulmonară, atrezia tricuspidiană, tetralogia Fallot;
- malformații asociate cu o circulație sanguină sistemică redusă precum coarctația de aortă, întreruperea crosei aortice prin stenoză valvulară sau atrezia cordului drept;
- transpoziție de vase mari, cu sau fără alte defecte asociate.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza inițială este 0,05 µg alprostadil/kg/min.

Dacă tratamentul este eficient, adică se obține ameliorarea oxigenării la copiii cu afectarea funcției pulmonare sau ameliorarea tensiunii arteriale sistemice și a pH-ului sanguin la copiii cu flux sanguin sistemic scăzut, cantitatea substanței active perfuzate ar trebui redusă până la o valoare mai mică, dar încă eficientă și chiar până la doza de 0,01-0,025 µg alprostadil/kg/min.

Se recomandă administrarea cât mai devreme a alprostadilului pentru a preveni închiderea canalului arterial. Redeschiderea, dacă este cazul, se poate obține cu o doză mai mare (> 0,1 µg alprostadil/kg/min).

Dacă efectul terapeutic obținut după administrarea a 0,05 µg alprostadil/kg/min nu este suficient, doza poate fi crescută gradual până la maxim 0,4 µg alprostadil/kg/min. În general, dozele mai mari 0,1 µg

alprostadiil/kg/min nu cresc suplimentar eficiența și în general produc reacții adverse mai grave. În general, la copiii cianotici (cu aspect vinețiu), deschiderea canalului arterial este așteptată în 30 minute până la 3 ore după administrarea tratamentului cu alprostadiil, cu o creștere a presiunii parțiale a oxigenului de aproximativ 20-30 mmHg.

Mod de administrare

Alprostadiil "REMEDIA" se administrează sistemic, de preferat intravenos (i.v.), în perfuzie, într-o venă mare cu ajutorul unui injectomat. Alprostadiil "REMEDIA" trebuie diluat înainte de folosire. Solvenții indicați sunt serul fiziologic sau soluția de glucoză 5%.

Pentru instrucțiuni privind diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

Durata administrării

Alprostadiil "REMEDIA" trebuie în general administrat pe o perioadă de 2-3 zile până la intervenția chirurgicală. În cazuri excepționale, după ce se evaluează raportul risc-beneficiu, se poate prelungi administrarea până la 3 săptămâni (la nou-născuți cu sindrom de hipoplazie a inimii stângi, înainte de un transplant de inimă, sau la nou-născuți în cazul în care este necesară o creștere a nou-născutului pentru a reduce riscul chirurgical) (vezi pct. 4.4 și 4.8).

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1;
- Sindrom de detresă respiratorie;
- Hipotensiune severă;
- Canal arterial Botallo persistent.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Alprostadiil "REMEDIA" trebuie administrat numai în clinicile de pediatrie dotate cu echipamente de diagnosticare a bolilor cardiace și cu secții de terapie intensivă.

Următorii parametri trebuie monitorizați regulat la copiii cu boli cardiace congenitale:

- gazele sanguine arteriale (P_{O_2} , P_{CO_2});
- pH-ul sângelui arterial;
- tensiunea arterială;
- ECG;
- frecvența cardiacă;
- frecvența respiratorie;
- statusul respirator (inițial monitorizare continuă).

La copiii cu anomalii de crosă aortică se recomandă monitorizarea suplimentară a următorilor parametri:

- tensiunea arterială (trebuie măsurată la nivelul aortei descendente sau a extremităților inferioare);
- palparea pulsului femural;
- măsurarea diurezei.

La copiii cu o circulație sanguină pulmonară redusă, creșterea oxigenării este invers proporțională cu nivelul de oxigen din sânge măsurat inițial (valori inițiale pO_2). Un răspuns mai bun la tratament a fost observat la pacienții cu o valoare a pO_2 inițială scăzută (<40 mmHg). La pacienții cu o valoare mare a pO_2 inițial (>40 mmHg) s-a observat doar un răspuns mai scăzut la tratament.

Studiile clinice au demonstrat că succesul tratamentului scade odată cu creșterea vârstei nou-născutului sau a copilului.

Apneea apare în special la nou-născuții cianotici, cu o greutate corporală mai mică de 2 kg, în primele ore de perfuzare. S-a demonstrat că 10 – 12% dintre copiii cu boli cardiace sunt afectați. Trebuie să existe posibilitatea de intubație și de aspirație pe termen lung, inclusiv în mijloacele de transport. Dacă reducerea dozei nu este indicată înainte de transport, trebuie avută în vedere intubarea înainte de transport. Ar trebui administrată cea mai mică doză în cel mai scurt timp posibil pentru obținerea efectului dorit. Riscurile administrării unui tratament mai îndelungat trebuie atent cântărite în raport cu posibilele beneficii la nou-născuții grav bolnavi (vezi 4.8).

Copiii cu o greutate la naștere mai mică de 2 kg sunt în mod special vulnerabili la următoarele reacții adverse: tulburări cardiovasculare, depresie respiratorie; copiii cianotici sunt în mod special vulnerabili la insuficiență respiratorie. În mod similar, astfel de riscuri apar dacă perfuzia se prelungește peste 48 ore (tulburări cardiovasculare și ale sistemului nervos central) și la un pH de 7,1 sau mai mic (tulburări ale sistemului nervos central) (vezi pct. 4.8).

La nou-născuții la care se administrează medicamentul pe o perioadă mai mare de 5 zile, trebuie monitorizată cu mare atenție posibila apariție a unei hiperplazii de mucoasă gastrică la nivelul antrului sau închiderea orificiului piloric, manifestări care sunt dependente de doză. Apariția acestei reacții adverse a fost raportată la 7% dintre pacienți (vezi capitolul 4.8).

În studiile clinice cu tratament pe termen lung, 50-60% dintre pacienți au demonstrat formarea unor excrescențe osoase pe traiecul oaselor lungi ale brațelor și picioarelor (hiperosteoza), demineralizarea membranei intraosoase și o creștere a fosfatazei alcaline. Aceste modificări au dispărut după oprirea tratamentului. Majoritatea modificărilor au regresat în 6 – 12 săptămâni, însă în câteva cazuri s-au prelungit până la 38 săptămâni. Frecvența și gravitatea formării de noi oase depind de durata tratamentului și de doza totală administrată; nu s-a asociat cu dozajul.

În plus, la tratamentul pe termen lung, au fost observate afectarea histologică a canalului arterial Botallo, a arterei pulmonare sau a aortei (slăbirea și umflarea, ruperea și/sau lărgirea pereților arteriali) și diaree non-responsivă la tratament (vezi capitolul 4.8). Aceste reacții adverse au fost asociate cu dozajul.

La nou-născuții cu sindrom de detresă respiratorie, care uneori poate fi confundat cu bolile cardiace cianogene, administrarea de PGE₁ trebuie evitată cu orice preț. Dacă evaluarea clinică completă nu este posibilă într-o perioadă scurtă de timp, diagnosticul trebuie stabilit clinic pe baza unui test de cianoză (pO₂ < 40 Torr) și printr-o radiografie cu raze X care are la bază o circulație sanguină pulmonară scăzută.

Nou-născuții predispuși la hemoragii trebuie monitorizați atent. PGE₁ trebuie utilizată cu atenție, deoarece agregarea plachetară (trombocitară) este foarte scăzută.

În timpul tratamentului, tensiunea arterială trebuie monitorizată atent (cateterizarea arterei ombilicale, auscultare sau explorare Doppler) la intervale diferite. În cazul scăderii semnificative a tensiunii arteriale, rata de perfuzare trebuie redusă imediat.

Datorită unei frecvențe ridicate a infecțiilor în timpul tratamentului cu alprostadil, se recomandă tratament preventiv cu antibiotice.

Marea majoritate a reacțiilor adverse sunt dependente de doză. Apneea, înroșirea pielii, febra, superexcitabilitatea, bătăile rare ale inimii și/sau tensiunea arterială scăzută indică un efect excesiv al prostaglandinei și necesită reducerea dozei.

Etanol anhidru

Un ml Alprostadil "REMEDIA" conține etanol anhidru, 788,00 mg, echivalent la 1 ml de bere sau 0,4 ml vin pe kg și oră la doza maximă unică.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Alfa-simpatomimeticele (metaraminol, epinefrină, fenilefrină) pot scădea efectul vasodilatator al PGE₁.

Sub tratament cu PGE₁ efectul antihipertensivelor poate fi crescut.

Având în vedere efectul antiplachetar al PGE₁, riscul de hemoragii provocate de anticoagulante orale heparină, inhibitori ai agregării trombocitelor și trombolitice poate fi crescut.

Administrarea concomitentă a altor vasodilatatoare ar trebui să fie făcută numai sub atentă monitorizare cardiovasculară din cauza unei posibile creșteri a efectului vasodilatator.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Nu este cazul. Alprostadil “REMEDIA” se administrează numai la copii.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu este cazul.

4.8 Reacții adverse

Următoarea frecvență este utilizată în evaluarea reacțiilor adverse:

Foarte frecvente	$\geq 1/10$
Frecvente	$\geq 1/100$ până la $< 1/10$
Mai puțin frecvente	$\geq 1/1000$ până la $< 1/100$
Rare	$\geq 1/10000$ până la $< 1/1000$
Foarte rare	$< 1/10000$
Cu frecvență necunoscută	nu poate fi estimată din datele disponibile

Reacțiile adverse foarte frecvente și frecvente cum sunt stopul respirator, înroșirea bruscă a pielii, febra, scăderea frecvenței bătăilor inimii sunt dependente de doză (vezi pct.4.4).

Clasificare MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
Tulburări hematologice și limfatice		Coagulare intravasculară diseminată	Anemie, hiperanemie, trombocitopenie, hemoragii, creștere a proteinei C reactive	Modificări ale numărului de leucocite, creștere a numărului de trombocite		
Tulburări metabolice și de nutriție	Creștere a fosfatazei alcaline în cazul tratamentului pe termen lung		Hipercapnie, hiperpotasemie sau hipopotasemie, hipocalcemie, hipoglicemie, hiperglicemie cetoacidotică (în caz de administrare la nou-născut cu mamă diabetică)			
Tulburări ale sistemului nervos	Febră, hipertermie	Convulsii cerebrale, spasme musculare, cefalee	Hiperextensie a gâtului, hiperexcitabilitate nervoasă, letargie, amețeli, parestezii	Confuzie		
Tulburări		Tahicardie,	Stare de șoc,			

cardiace		bradicardie, Hipotensiune arterială, stop cardiac	insuficiență cardiacă congestivă, bloc atrioventricular grad II, tahicardie supraventriculară, fibrilație ventriculară, edem cardiac, dureri toracice, palpitații, amețeli			
Tulburări vasculare	Înroșiri bruste ale feței	Hipotensiune arterială				Afectare a canalului arterial, a arterei pulmonare sau a aortei (slăbirea și umflarea, ruperea și/sau lărgirea pereților arteriali) în cazul tratamentului de lungă durată (vezi pct. 4.4)
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Apnee (dependentă de doză) (vezi pct. 4.4)		Edem pulmonar acut, bradipnee, tahipnee, wheezing, dificultăți respiratorii, inclusiv depresie respiratorie			
Tulburări gastrointestin ale		Diaree, hiperplazie de mucoasă gastrică-în antru, incluzând închiderea pilorului în terapia pe termen lung	Reflux, peritonită, enterocolită necrotică			
Tulburări hepatobiliare			Creșterea a valorilor bilirubinei și transaminazelor			
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Roșeață, edem		Reacții alergice (de exemplu dermatită, prurit, rash cutanat,		

				hipersudorație, febră)		
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Hiperostoză, tulburări de mineralizare (tratament îndelungat) (vezi pct. 4.4)		Dureri articulare			
Tulburări renale și ale căilor urinare			Insuficiență renală, anurie, hematurie			
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Febră	Sepsis	Infecții, hipotermie, urticarie, tahifilaxie, transpirație, durere, edem la nivelul locului de administrare, înroșire a venei perfuzate, flebită, dureri vasculare, inflamare a vaselor sanguine. Aceste reacții adverse sunt preponderent reversibile și pot fi reduse prin scăderea dozei	Tromboză la nivelul cateterului și sângerare locală	Reacție anafilactică	

Există o predispoziție către anumite reacții adverse la copiii cântărind la naștere sub 2 kg (reacții adverse cardiovasculare, depresie respiratorie) și la copiii cianotici (depresie respiratorie). Această predispoziție apare când perfuzia durează mai mult de 48 ore (reacții adverse cardiovasculare și la nivelul sistemului nervos central) și la o valoare a pH-ului de 7,1 sau mai mică (reacții adverse la nivelul sistemului nervos central) (vezi pct. 4.4).

Tratament pe termen lung

În cazul unui tratament îndelungat, la 50-60% dintre pacienți au fost observate următoarele reacții adverse: poate crește proliferarea corticală a oaselor lungi (hiperostoză) cu modificări de mineralizare osoasă și creștere a fosfatazei alcaline, dar care sunt reversibile la oprirea tratamentului.

În plus, în cazul tratamentului pe termen lung, s-au mai observat și leziuni la nivelul arterei pulmonare și aortei (slăbirea și umflarea, ruperea și/sau lărgirea pereților arteriali), precum și diaree care nu a răspuns la tratament.

În unele cazuri izolate, dependente de doză, s-a observat apariția hiperplaziei mucoasei gastrice la nivel antral sau închiderea orificiului piloric. Această reacție adversă a apărut la 7% dintre pacienți (vezi pct. 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro/>.

4.9 Supradozaj

Simptome

În caz de supradozaj pot apare apnee, bradicardie, febră, hipotensiune arterială și înroșiri bruște ale feței.

Tratament

Dacă apare apnee sau bradicardie, perfuzia trebuie întreruptă și trebuie inițiat un tratament medicamentos corespunzător.

Se recomandă multă prudență dacă se decide continuarea tratamentului. În cazul apariției febrei sau hipotensiunii arteriale, viteza de perfuzare trebuie redusă până ce simptomele se reduc. Apariția înroșirilor bruște ale feței este, de obicei, datorată inserției necorespunzătoare a cateterului arterial și poate fi corectată prin modificarea poziției vârfului cateterului.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte medicamente pentru afecțiuni cardiace, prostaglandine, codul ATC: C01EA01.

Mecanism de acțiune

Alprostadil "REMEDIA" aparține grupului de prostaglandine. Cele mai importante efecte farmacologice sunt vasodilatația, efectul antiagregant plachetar și inhibarea activării trombocitare. Secundar vasodilatării, tensiunea arterială și rezistența vasculară periferică scad.

Datorită efectelor asupra musculaturii netede a ductului arterial Botallo, Alprostadil "REMEDIA" inhibă închiderea funcțională a ductului imediat după naștere sau îl permeabilizează dacă s-a închis deja, ceea ce la nou-născuții cu flux sanguin scăzut reprezintă creșterea circulației pulmonare sau sistemice. Se obține și scăderea rezistenței vasculare pulmonare care apare la nou-născuți datorită unei boli cardiace congenitale.

Efecte farmacodinamice

Alprostadil "REMEDIA" determină creșterea aportului de oxigen către țesuturi în caz de boală cardiacă congenitală cianogenă.

La copiii cu defecte de crosă aortică sau cu coarctăție severă de aortă, Alprostadil "REMEDIA" permite menținerea perfuziei aortice distale, permițând trecerea sângelui din artera pulmonară către aortă.

La nou-născuții cu coarctăție de aortă, Alprostadil "REMEDIA" reduce obstrucția aortei, fie prin relaxarea țesutului canalului din pereții aortei, fie prin creșterea diametrului aortei secundar lărgirii ductului.

La copiii cu astfel de anomalii de crosă aortică, circulația sistemică în partea inferioară a corpului este crescută, ceea ce semnifică mărirea oxigenării tisulare și a fluxului renal.

La copiii cu coarctăție de aortă se obține un efect maxim, de obicei la 3 ore (15 minute-11 ore) de la începerea perfuziei, la copiii cu întreruperea crosei aortice efectul apare de regulă la 1 ½ ore (15 minute-4 ore), iar la copiii cu boli cardiace cianogene la aproximativ 30 minute.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Copii și adolescenți

Nu există studii disponibile la nou-născuți.

Absorbție

Administrarea este intravenoasă.

Distribuție

Prostaglandina este distribuită rapid în organism, cu excepția sistemului nervos central.

Metabolizare

Alprostadil "REMEDIA" este foarte instabil *in vivo* (timpul de înjumătățire plasmatică este de aproximativ 30 de secunde). Metabolitul principal 15-ceto-13,14-dihidro-PGE₁ este metabolizat în metabolitul biologic activ 13,14-dihidro-PGE₁. Aproximativ 80% din prostaglandina circulantă este metabolizată în primul pasaj pulmonar (în principal prin α și ω -oxidare).

Eliminare

Eliminarea are loc în principal prin rinichi (88% / 24 de ore). 12% este eliminat prin materiile fecale.

5.3 Date preclinice de siguranță

În studiile non-clinice privind evaluarea siguranței medicamentului, au fost observate efecte numai la expuneri considerate suficient de mari față de expunerea maximă la om, fapt ce indică o relevanță mică pentru uzul clinic.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Etanol anhidru.

6.2 Incompatibilități

Solvenții recomandați pentru perfuzie intravenoasă sunt fie serul fiziologic, fie soluția de glucoză 5%. Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la punctul 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

Medicamentul ambalat pentru comercializare: 2 ani

După diluare: A se utiliza imediat după prepararea soluției.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C-8°C).

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Alprostadil "REMEDIA" este disponibil într-o cutie cu 5 fiole din sticlă brună cu inel de culoare galbenă, a câte 1 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Instrucțiuni de diluare

Un ml Alprostadil "REMEDIA" trebuie diluat cu soluție izotonă sterilă de clorură de sodiu sau soluție de glucoză 5% în condiții aseptice până la obținerea unui volum final de 100-250 ml. Soluția astfel pregătită conține 500 µg de PGE₁.

Pentru o doză de 0,05 µg/kg/min:

Soluție perfuzabilă (ml)	Concentrația aproximativă a soluției (µg/ml)	Rata de administrare (ml/kg/h)
250	2	1,5
100	5	0,6

Substanța activă nu trebuie să intre în contact cu suprafețele de plastic, de aceea se recomandă injectarea Alprostadil "REMEDIA" concentrat direct în soluția de diluare. Soluțiile mai vechi de 24 ore trebuie aruncate.

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Farmaceutica REMEDIA Distribution & Logistics S.R.L.
Bd. Metalurgiei nr. 78, sector 4, 041836 București, România
Tel.: +40 21 321 1640
Fax: +40 21 321 1640
e-mail: info@remedia.ro

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

9608/2017/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Decembrie 2006
Data ultimei reînnoiri a autorizației: Ianuarie 2017

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Ianuarie 2017

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro> .