

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Alprostan 0,5 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna ampule (0,2 ml) obsahuje alprostadilum 0,1 mg.

Pomocná látka se známým účinkem: bezvodý ethanol.

Jedna ampule (0,2 ml) obsahuje 0,158 g ethanolu (0,79 g/ml).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok.

Popis přípravku: čirý bezbarvý roztok bez mechanických nečistot.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

- Ischemická choroba dolních končetin (ICHDK) ve stadiu klidových bolestí a trofických změn (III. a IV. stadium).
- Kritické dučej-dependetní vrozené srdeční vady novorozenců indikované k chirurgické rekonstrukci, u nichž je pro přežití do doby chirurgické úpravy srdeční vady nutno zachovat průchodnost *ductus arteriosus*.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

Užívaná dávka se zásadně liší u obou základních indikačních skupin.

#### ICHDK

U dospělých k nitrožilní léčbě ischemické choroby dolních končetin se používá několikátýdenní dávkovací schéma. Doporučená dávka je 50-200 µg/den v 1 nebo 2 dílčích dávkách v nejméně dvouhodinové infuzi 200-500 ml roztoku.

Léčba se provádí po 14 dnů, při dobrém účinku se pokračuje ještě dalších 7-14 dnů. Doba 4 týdnů pro léčebnou kúru však nemá být překročena. Neobjeví-li se žádoucí účinek do dvou týdnů, v podávání přípravku se dále nepokračuje.

Jako solvens je vhodný izotonický roztok chloridu sodného (fyziologický roztok) či 5% nebo 10% roztok glukózy. Roztok se připravuje vždy těsně před vlastní aplikací nemocnému.

#### Udržení průchodnosti ductus arteriosus

Novorozencům je parenterálně alprostadil přednostně aplikován kontinuální nitrožilní infuzí (alternativně umbilikální arterií do ductus arteriosus). Doporučená úvodní dávka se pohybuje mezi 0,01-0,05 µg/kg/min; je-li zaznamenána terapeutická odezva, resp. známky otevření či znovuotevření tepenné dučeje, snižuje se dávkování na nejnižší, avšak stále terapeuticky účinnou udržovací dávku (obvykle 0,01-0,02 µg/kg/min). Výjimečně, pokud úvodní dávka není dostatečná, je možné zvyšovat dávkování až na 0,1 µg/kg/min. Závažné nežádoucí účinky jsou důvodem ke snížení dávky.

Během aplikace je nutné monitorovat vitální funkce, hemodynamické parametry a acidobazickou rovnováhu (krevní plyny).

#### Doporučené ředění pro dávkování u novorozenců

1 ampule přípravku Alprostan (= 0,2 ml) se naředí do 9,8 ml kompatibilního roztoku (tj. fyziologický roztok, 5% glukóza, 10% glukóza), čímž získáme koncentraci 100 µg alprostadilu v 10 ml roztoku. Pro potřebu aplikace se tento základní roztok ředí do většího objemu kompatibilního roztoku.

### **4.3 Kontraindikace**

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

#### ICHDK

- Těhotenství a kojení.
- Srdeční insuficience NYHA III a IV, hemodynamicky relevantní arytmie, nedostatečně kontrolovaná ischemická choroba srdeční, insuficience a/nebo stenóza mitrální a/nebo aortální chlopně. Historie infarktu myokardu během posledních šesti měsíců.
- Akutní plicní edém nebo plicní edém v anamnéze u pacientů se srdečním selháním.
- Těžká chronická obstrukční choroba bronchopulmonální, nebo plicní veno-okluzivní nemoc, plicní infiltrát prokázaný rentgenologicky nebo klinicky.
- Otok mozku a hyperhydratace.
- Akutní porucha funkce jater (zvýšené aminotransferázy nebo gama-glutamyltransferáza) nebo známá závažná porucha funkce jater (včetně takové poruchy v anamnéze).
- Riziko krvácivých komplikací (cévní mozková příhoda, vřed žaludku nebo dvanáctníku, proliferativní retinopatie se sklonem ke krvácení, polytrauma apod.).
- Cerebrovaskulární příhoda v anamnéze během posledních šesti měsíců.
- Závažná hypotenze.
- Porucha funkce ledvin (oligoanurie).
- Obecné kontraindikace infuzní terapie (jako je městnavé srdeční selhání, plicní nebo otok mozku a hyperhydratace).

#### Udržení průchodnosti ductus arteriosus

- Syndrom dechové tísně.

- Spontánně přetrvávající otevřený *ductus arteriosus*.

#### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

##### ICHDK

Alprostadil má být podáván pouze zkušeným zdravotnickým odborníkem a v zařízeních s přístupem k modernímu přístrojovému vybavení umožňující nepřetržité sledování kardiovaskulárních funkcí. Před propouštěním je nutno zajistit stabilitu oběhových funkcí.

Zvýšená opatrnost je na místě:

- při výraznější či symptomatické hypotenzi,
- u nemocných se srdeční nedostatečností (zejména nutno dbát na snížení zátěže objemem nosného roztoku),
- u nemocných v hemodialyzačním léčení (načasovat léčbu alprostadilem vždy do postdialyzačního období),
- u pacientů s poruchou funkce ledvin (monitorování např. bilance tekutin a renálních funkčních testů),
- u nemocných léčených vazodilatační či antikoagulační terapií (pro možnost potenciace vazodilatačního, resp. antikoagulačního účinku),
- u starších diabetiků léčených inzulinem, zejména, je-li přítomno rozsáhlejší cévní postižení.

V indikaci léčby ICHDK je infuzní terapie alprostadilem vždy součástí komplexní péče o pacienta.

Klinický efekt je dlouhodobý a může být pozorován i s určitou latencí (tj. po ukončení léčebné kúry).

Alprostadil se nesmí podávat injekčně jako bolus.

Alprostadil se nedoporučuje používat u pediatrické populace v indikaci chronické ischemie dolních končetin.

##### Udržení průchodnosti *ductus arteriosus*

Alprostadil má být podáván pouze dobře vyškolenými zdravotníky a zařízeními s přístupem k pediatrické intenzivní péči.

Opatrnosti u novorozenců je třeba zejména při bradypnoi, hypotenzi, tachykardii a febrilních stavech.

Přibližně u 10-12 % novorozenců s vrozenými srdečními vadami léčených alprostadilem (PGE<sub>1</sub>) se může vyskytnout zástava dýchání. Apnoe je nejčastěji pozorována u novorozenců s porodní hmotností menší než 2,0 kg a obvykle se objeví během první hodiny od začátku podávání infuze. Z tohoto důvodu má být alprostadil aplikován pouze tehdy, pokud je přístroj pro podporu dýchání okamžitě k dispozici.

Alprostadil má být podáván co nejkratší potřebnou dobu a v co nejnižší dávce, která ještě poskytuje terapeutickou odpověď. Rizika dlouhodobé infuze alprostadilu musí být zhodnocena v poměru k možným přínosům léčby, které mohou pro tyto kriticky nemocné novorozence z podání alprostadilu vyplývat.

Patologicko-anatomické studie *ductus arteriosus* a plicních tepen novorozenců léčených prostaglandinem E<sub>1</sub> odhalily histologické změny související s účinkem, který tyto struktury oslabuje. Bližší podrobnosti nebo klinický význam těchto nálezů není znám. Oslabení stěny *ductus arteriosus* a plicních tepen byly hlášeny především při dlouhodobém podávání.

Kortikální proliferace dlouhých kostí byla u novorozenců hlášena po dlouhodobé infuzi alprostadilu. Proliferace u dětí ustoupila po vysazení léku.

Vzhledem k tomu, že je prostaglandin E<sub>1</sub> silný inhibitor agregace krevních destiček, alprostadil má být používán s opatrností u novorozenců se sklonem ke krvácení.

Alprostadil se nesmí aplikovat novorozencům se syndromem dechové tísně. Vždy má být provedena diferenciální diagnostika mezi syndromem dechové tísně a cyanotickou srdeční vadou (snížený plicní průtok). Pokud nejsou okamžitě k dispozici diagnostické možnosti, diagnóza má vycházet z přítomnosti cyanózy (pO<sub>2</sub> menší než 40 mm Hg) a z rentgenologického průkazu omezeného plicního oběhu.

Arteriální tlak má být monitorován katétre v pupeční arterii, auskultačně nebo pomocí Dopplerovy sondy. Klesne-li významně arteriální tlak, je třeba ihned snížit rychlost infuze.

Podávání alprostadilu novorozencům může přivodit sekundární žaludeční obstrukci následkem hyperplazie antra. Tento účinek je patrně závislý na délce léčby a kumulativní dávce léku. Novorozence, u kterých bylo doporučeno podávat alprostadil déle než 120 hodin, je třeba pečlivě sledovat, zda se u nich nevyvíjí hyperplazie antra a žaludeční obstrukce.

U novorozenců se sníženým plicním průtokem je zvýšení okysličení nepřímo úměrné předchozím hodnotám pO<sub>2</sub>, tj. lepší odpověď je pozorována u pacientů s nízkými hodnotami pO<sub>2</sub> (méně než 40 mm Hg), zatímco u pacientů s vysokými hodnotami pO<sub>2</sub> (více než 40 mmHg) je odezva obvykle minimální. U novorozenců se sníženým plicním průtokem je účinnost alprostadilu měřena sledováním zvýšení okysličení krve. U novorozenců se sníženým plicním průtokem je účinnost prokázána sledováním zvýšení nárůstu krevního tlaku a pH krve.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 158 mg alkoholu v jedné ampuli (0,2 ml) koncentrátu pro infuzní roztok. Dávka 0,2 ml tohoto léčivého přípravku podávaná infuzí po dobu 1 hodiny dospělému s tělesnou hmotností 70 kg vede k expozici 2,26 mg/kg/h ethanolu, což může způsobit zvýšení koncentrace alkoholu v krvi přibližně o 0,38 mg/100 ml.

Dávka 0,03 ml tohoto léčivého přípravku podávaná infuzí po dobu 1 hodiny novorozenci s tělesnou hmotností 2,5 kg vede k expozici 9,48 mg/kg/h ethanolu, což může způsobit zvýšení koncentrace alkoholu v krvi přibližně o 1,58 mg/100 ml.

Pro porovnání, u dospělého, který vypije sklenici vína nebo 500 ml piva, je koncentrace alkoholu v krvi přibližně 50 mg/100 ml.

Takto malé množství alkoholu v tomto léčivém přípravku nemá žádné znatelné účinky.

#### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Při aplikaci alprostadilu může dojít k potenciaci účinku současně podávaných antihypertenziv a vazodilatancí.

Opatrnosti je třeba při současné aplikaci antikoagulancií či antiagregancií pro možné zvýšené riziko krvácení.

Nebyla pozorována žádná interakce mezi alprostadilem a standardní léčbou u novorozenců s vrozenými srdečními vadami. Standardní léčba zahrnuje antibiotika, jako je penicilin nebo gentamycin, vasopresorické látky jako je dopamin nebo isoproterenol, srdeční glykosidy a diuretika, jako je furosemid.

#### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

##### Těhotenství a kojení

Přípravek je kontraindikován v době těhotenství a kojení. Ženy ve fertilním věku mají během léčby alprostadilem používat účinnou antikoncepci.

## Fertilita

Z výsledků provedených preklinických studií nevyplývá, že by měl alprostadil užívaný v doporučených dávkách nějaký vliv na fertilitu.

## 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Alprostadil může způsobit pokles systolického krevního tlaku, a tím může mít mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacienty je nutno upozornit na tuto možnost a poučit je, že je třeba opatrnosti při řízení nebo obsluze strojů. Tyto systémové příznaky způsobené hypotenzí, např. závrať nebo únava, obvykle vymizí krátce po přerušení infuze vzhledem ke krátkému biologickému poločasu léčivé látky.

## 4.8 Nežádoucí účinky

V následujících tabulkách jsou shrnuty nežádoucí účinky alprostadilu rozdělené do skupin podle terminologie MedDRA s uvedením frekvence výskytu: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

## ICHDK

MedDRA třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
Poruchy krve a lymfatického systému	Vzácné	Trombocytopenie, leukocytóza, leukopenie
Poruchy nervového systému	Časté	Bolest hlavy, závrať
	Vzácné	Stavy zmatenosti, křeče mozkové původu
	Není známo	Cerebrovaskulární příhoda
Srdeční poruchy	Méně časté	Snížení systolického krevního tlaku, tachykardie, angina pectoris
	Vzácné	Arytmie, biventrikulární srdeční selhání, stenokardie a srdeční insuficience
	Není známo	Infarkt myokardu
Cévní poruchy	Časté	Hypotenze, ortostatickou hypotenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Vzácné	Plicní edém
	Není známo	Dyspnoe
Gastrointestinální poruchy	Časté	Nevolnost, zvracení, průjem
	Není známo	Gastrointestinální krvácení
Poruchy jater a žlučových cest	Vzácné	Abnormality jaterních enzymů
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté	Zčervenání, otok
	Méně časté	Alergická reakce (projevy kožní hypersenzitivity např. vyrážka, kloubní diskomfort, horečka, pocení, zimnice)
	Není známo	Pocení

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Není známo	Hyperostóza**
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Podráždění v místě instilace*, otok končetiny (v infundované končetině)
	Časté	Bolest, po intraarteriálním podání: pocit tepla, pocit otékání, lokalizovaný edém, parestezie
	Méně časté	Po i.v. podání: pocit tepla, pocit otékání, lokalizovaný edém, parestezie
	Velmi vzácné	Anafylaxe/anafylaktoidní reakce
	Není známo	Třesavka, únava, flebitida v místě vpichu, trombóza v místě zavedení katetru, lokalizované krvácení
Vyšetření	Není známo	C-reaktivní protein zvýšený
	Velmi časté	Zvýšená tělesná teplota

\* Při užití v léčbě ischemie končetin bývá intravenózní léčba nejčastěji komplikována iritací žíly proximálně od místa podávání (až u 40 % nemocných). Bolestivý, zarudlý pruh v průběhu žíly nevede zpravidla k ukončení léčby, mizí během několika hodin po přerušení infuze či změně místa aplikace, specifickou léčbu nevyžaduje. Výskyt stoupá s podávanou dávkou v závislosti na koncentraci a rychlosti přívodu infuze. Užití centrálního katetru výskyt iritací snižuje, jeho zavedení však není podmínkou léčby. Zvýšení objemu infuze je limitováno především u nemocných se závažnější srdeční nedostatečností (nebezpečí akutního plicního edému či globálního srdečního selhání).

\*\* Dlouhodobá léčba (4 a více týdnů) může být komplikována reverzibilní hyperostózou dlouhých kostí.

#### Udržení průchodnosti ductus arteriosus

Nejčastěji pozorované nežádoucí účinky u novorozenců s vrozenou srdeční vadou, které dostávají infúzi alprostadilu, jsou spojené s jeho farmakologickým účinkem.

MedDRA třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
Poruchy krve a lymfatického systému	Časté	Diseminovaná intravaskulární koagulopatie
	Není známo	Trombocytopenie*, anemie*
Poruchy metabolismu a výživy	Časté	Hypokalemie
	Není známo	Hypoglykemie*
Psychiatrické poruchy	Není známo	Zvýšená dráždivost*
Poruchy nervového systému	Časté	Křeče
	Není známo	Letargie*
Srdeční poruchy	Časté	Bradykardie či tachykardie
	Není známo	Srdeční nedostatečnost (náhlá)*, fibrilace komor*, AV blok druhého stupně*, supraventrikulární tachykardie*

Cévní poruchy	Časté	Hypotenze
	Méně časté	Cévní fragilita
	Není známo	Šok*, krvácení*, hyperemie*
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Velmi časté	Hypoventilace až apnoe
	Není známo	Bradypnoe*, dyspnoe*, tachypnoe*, hyperkapnie*
Gastrointestinální poruchy	Časté	Průjem
	Méně časté	Žaludeční obstrukce, hypertrofie žaludeční sliznice
	Není známo	Peritonitida*
Poruchy jater a žlučových cest	Není známo	Hyperbilirubinemie*
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Méně časté	Exostóza
	Není známo	Hyperostóza**, napínání šíše*
Poruchy ledvin a močových cest	Není známo	Anurie*, poruchy ledvin*, hematurie*
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Horečka, přechodná pyrexie
	Časté	Podráždění v místě aplikace, kožní vazodilatace (flushing)***
	Není známo	Hypotermie*, tachyfylaxe*
Vyšetření	Není známo	Hyperkalemie*

\* Přesný údaj o výskytu těchto nežádoucích účinků není znám, ale je udáván pod 1 %.

\*\* Při několikátýdenní aplikaci byly ojediněle pozorovány bolestivé kostní změny (hyperostózy) postihující zejména dolní končetiny.

\*\*\* Toto je jediný nežádoucí účinek, který souvisí se způsobem podání (častěji s intraarteriální aplikací).

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

#### **4.9 Předávkování**

Apnoe, bradykardie, horečka, hypotenze a zrudnutí z kožní vazodilatace mohou být známkami předávkování. Dojde-li k zástavě dýchání nebo bradykardii, je třeba přerušit infuzi a zahájit symptomatickou terapii. Je třeba opatrnosti, zavedeme-li infuzi znovu. Při horečce nebo hypotenzi je třeba snížit rychlost infuze až do doby, než příznaky ustoupí. Při opětovném zahájení léčby je třeba opatrnosti. Kožní vazodilatace bývá obvykle vztažena k nesprávnému umístění katétru a obvykle ustoupí, když se konec katétru přesune.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: jiná kardiaka, prostaglandiny

ATC kód: C01EA01

Alprostadil je syntetická obdoba v organismu se přirozeně vyskytujícího prostaglandinu E<sub>1</sub>. Jeho účinek je komplexní, daný příznivým ovlivněním mikrocirkulace a otevřením kolaterál. V systémové a plicní cirkulaci působí vazodilataci (na úrovni arteriol a prekapilárních sfinkterů, případně i muskulárních arterií), relaxuje hladkou svalovinu corpus cavernosus a ve fetální cirkulaci udržuje otevřenou tepennou dučej. Ovlivňuje hemokoagulaci antiadhezivním a antiagregačním působením na trombocyty. Zlepšuje reologické vlastnosti krve zvýšením flexibility erytrocytů a snížením agregability trombocytů. Působí antiaterogenně inhibicí aktivace neutrofilů a nadměrné proliferace buněk cévní stěny a snížením syntézy cholesterolu včetně jeho ukládání v cévách. Uplatňuje se rovněž fibrinolytický efekt.

### 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Prostaglandin E<sub>1</sub> (alprostadil) je endogenním přirozeným autakoidem s velmi krátkým poločasem, který se pohybuje kolem 10 vteřin. Metabolizován je v plicích, při prvním průchodu z 60 – 90 %. Enzymatickou oxidací vazby vznikají tři biologicky aktivní metabolity: 15-keto- PGE<sub>1</sub>, 15-keto-13,14-dihydro-PGE<sub>1</sub> a 13,14-dihydro-PGE<sub>1</sub> (PGE<sub>0</sub>). Oba keto-metabolity mají biologický efekt ve srovnání s původní látkou nižší, zato poslední metabolit PGE<sub>0</sub> má účinek s PGE<sub>1</sub> srovnatelný. Důležitá je skutečnost, že PGE<sub>0</sub> má daleko delší dobu působení, poločas je jedna minuta (α-fáze) a 30 minut (β-fáze). Je pravděpodobné, že farmakodynamický efekt je z rozhodující části způsoben právě tímto biologicky aktivním stabilním metabolitem. Po další degradaci omega-oxidací a beta-oxidací na polární dikarboxylové kyseliny jsou konečné metabolity vyloučeny močí (88 %) a stolicí (12 %).

### 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Intraperitoneálně	LD <sub>50</sub> myš = 19 800 µg/kg
	LD <sub>50</sub> potkan = 24 900 µg/kg
i.v.	LD <sub>50</sub> myš = 21 mg/kg
	LD <sub>50</sub> potkan = 19 200 µg/kg
s.c.	LD <sub>50</sub> myš = 26 400 µg/kg
	LD <sub>50</sub> potkan = 18 600 µg/kg

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

Bezvodý ethanol



## **6.2 Inkompatibility**

Infuze alprostadilu se nepodává v kombinaci s jinými látkami. Nosným roztokem je fyziologický roztok, 5% a 10% glukóza.

## **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky.

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před prvním použitím byla prokázána na dobu 24 hodin při teplotě 15 - 25 °C. Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při 2 - 8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě 1 - 5 °C, chraňte před mrazem.

Uchovávejte ampulí v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Druh obalu: ampule z bezbarvého skla, plastová tvarovaná vložka s přepážkami, krabička.

Velikost balení: 10 ampulí po 0,1 mg alprostadilu (0,2 ml).

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Pro intravenózní nebo intraarteriální infuze po naředění.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Zentiva, k. s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

83/561/96-C

## **9. DATUM REGISTRACE/DATUM PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 25. 9. 1996

Datum posledního prodloužení registrace: 12. 2. 2014

**10. DATUM POSLEDNÍ REVIZE TEXTU**

11. 1. 2021