

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Prostavasin 20 µg prášek pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

1 ampulka (obsahující 48,2 mg lyofilizované substance) obsahuje: alprostadilum 20 µg (klathrátový komplex s alfadexem v poměru 1:1)

Pomocná látka se známým účinkem: laktosa.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

prášek pro infuzní roztok

Popis přípravku: Bílý lyofilizát bez zápachu.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Dávkování

Léčba chronických uzávěrů periferních tepen ve stadiu III a IV (podle Fontainea) u pacientů, pro které není vhodná revaskularizace nebo u nichž byla revaskularizace neúspěšná.

4.2 Dávkování a způsob podání

Intravenózní podání se ve stadiu IV nedoporučuje.

Intravenózní léčba ve stadiu III:

Dle současných znalostí je možné provádět intravenózní léčbu Prostavasinem následujícím způsobem: Obsah dvou ampulí Prostavasinu (40 µg alprostadilu) se rozpustí v 50–250 ml fyziologického roztoku a aplikuje se ve formě intravenózní infuze v průběhu 2 hodin. Tato dávka se podává 2x denně.

Alternativní dávkovací schéma je aplikace jedné infuze denně připravené ze 3 ampulek Prostavasinu (60 µg alprostadilu) ředěných 50–250 ml fyziologického roztoku. Infuze se podává po dobu 3 hodin. Roztok se připravuje těsně před podáním.

U pacientů s poruchou funkce ledvin (renální insuficience s hodnotami kreatininu nad 1,5 mg/dl) má být intravenózní terapie zahajována 2x denně 1 ampulí Prostavasinu (2x 20 µg alprostadilu) podávanou po dobu 2 hodin. Podle celkového klinického nálezu pak může být dávka během 2-3 dnů zvýšena na výše uvedené normální dávkování.

U pacientů s poruchou funkce ledvin a u pacientů se srdečním onemocněním má být objem infundované tekutiny podané infuzní pumpou omezen na 50–100 ml denně.

Intraarteriální léčba ve stadiu III a IV:

Obsah 1 ampulky Prostavasinu (odpovídající 20 µg alprostadilu) se rozpustí v 50 ml fyziologického roztoku. Podává se polovina ampulky (10 µg alprostadilu) po dobu 60–120 minut intraarteriálně infuzní pumpou. Podle snášenlivosti může být dávka, zejména při léčbě nekrotizace, za kontroly zvýšena na 1 ampulku (20 µg alprostadilu). Infuze se podává většinou jednou denně.

Je-li zaveden permanentní katetr, doporučuje se v závislosti na snášenlivosti a závažnosti onemocnění podávat pacientovi dávku 0,1–0,6 ng/kg/min po dobu 12 hodin infuzní pumpou (odpovídá ¼ –1½ ampulky Prostavasinu).

Roztok se připravuje těsně před podáním.

Délka intravenózní a intraarteriální léčby

Po třech týdnech léčby Prostavasinem je třeba rozhodnout, zda další pokračování infuzní terapie bude mít ještě klinický efekt. Pokud další klinické zlepšení neočekáváme, je třeba léčbu přerušit. Celková doba léčby nemá přesáhnout 4 týdny.

Zvláštní populace

- *Porucha funkce ledvin*
Pacienti s lehkou (GFR 60-89 ml/min/1,73 m²) a středně těžkou (GFR 30-59 ml/min/1,73 m²) poruchou funkce ledvin mají být pečlivě monitorováni (např. bilance tekutin a funkční testy ledvin).
- *Pediatrická populace*
Alprostadil se nedoporučuje k použití u pediatrické populace.
- *Ženy ve fertilním věku*
Alprostadil se nesmí podávat ženám, které mohou otěhotnět.

Způsob podání

Intravenózní a intraarteriální podání

4.3 Kontraindikace

- hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- porucha srdeční funkce, jako je srdeční selhání třídy NYHA III a IV, hemodynamicky významné arytmie, nedostatečně kontrolované onemocnění věnicových srdečních tepen, stenóza a/nebo insuficience mitrální a/nebo aortální chlopně; infarkt myokardu v anamnéze během posledních šesti měsíců
- akutní plicní edém nebo anamnéza plicního edému u pacientů se srdečním selháním
- závažná chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN) nebo plicní venookluzivní onemocnění
- diseminovaná plicní infiltrace
- akutní místo krvácení nebo místo se sklonem ke krvácení, jako je akutní erozivní gastritida, akutní žaludeční a/nebo duodenální vřed
- těhotenství nebo kojení
- cerebrovaskulární příhoda v anamnéze během posledních šesti měsíců
- závažná hypotenze
- pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin (oligoanurie) (GFR ≤29 ml/min/1,73m²)
- pacienti s příznaky akutní poruchy funkce jater (zvýšené transaminázy nebo gama GT) nebo se známou těžkou poruchou funkce jater (včetně takové poruchy v anamnéze)
- obecná kontraindikace infuzní terapie (jako městnavé srdeční selhání, plicní nebo cerebrální edém nebo hyperhydratace).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Prostavasin mohou aplikovat pouze lékaři se zkušeností s léčbou okluzivních onemocnění periferních tepen, kteří jsou obeznámeni s monitorací kardiovaskulárních funkcí a kteří mají k dispozici odpovídající vybavení. Alprostadil se nemá podávat injekčně jako bolus.

Pacienti léčení Prostavasinem, zvláště riziková pacientí, musí být během podání každé dávky pečlivě sledováni. Je nutná častá kontrola kardiovaskulárních funkcí, která zahrnuje monitoraci krevního tlaku, srdeční frekvence a bilanci tekutin. K zamezení vzniku příznaků hyperhydratace nesmí objem infuze Prostavasinem přesáhnout 50–100 ml/den (podaný infuzní pumpou) a je nutno přesně dodržovat čas pro podání infuze, jak je popsáno v bodu 4.2. Před propuštěním musí být pacient ve stabilním kardiovaskulárním stavu.

Pacienti s lehkou (GFR 60-89 ml/min/1,73 m²) a středně těžkou (GFR 30-59 ml/min/1,73 m²) poruchou funkce ledvin musí být pečlivě monitorováni (např. bilance tekutin a renální funkční testy). Alprostadil nesmí být podán ženám, které mohou otěhotnět. Alprostadil se nedoporučuje používat u pediatrické populace.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Vzhledem k tomu, že je Prostavasin *in vitro* slabým inhibitorem agregace trombocytů, je nutná opatrnost u pacientů současně léčených antikoagulancii nebo inhibitory agregace trombocytů. Protože Prostavasin může zesílit účinek jakéhokoli léku, který snižuje krevní tlak (jako jsou antihypertenziva či vazodilatační léky), je u pacientů léčených těmito léky nutné intenzivní sledování krevního tlaku.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku mají být poučeny o tom, že mají během léčby alprostadilem používat účinnou antikoncepci.

Těhotenství a kojení

Prostavasin se nesmí podávat ženám, které mohou otěhotnět, těhotným a kojícím.

Fertilita

Byly provedeny preklinické studie fertility a v doporučených klinických dávkách alprostadilu se žádný účinek na fertilitu neočekává.

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.

4.8 Nežádoucí účinky

Uvedené nežádoucí účinky jsou seřazeny podle klesající závažnosti a definovány následujícím způsobem: 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).

Během podávání Prostavasinu mohou být pozorovány následující nežádoucí účinky:

Poruchy krve a lymfatického systému

vzácné: trombocytopenie, leukopenie, leukocytóza.

Poruchy imunitního systému

Velmi vzácné: anafylaxe/anafylaktoidní reakce

Poruchy nervového systému

časté: bolest hlavy

vzácné: stavy zmatenosti, záchvaty křečí cerebrálního původu

není známo: cerebrovaskulární příhoda.

Srdeční poruchy

méně časté: pokles systolického krevního tlaku, tachykardie, angina pectoris

vzácné: arytmie, biventrikulární srdeční selhání

není známo: infarkt myokardu.

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

vzácné: plicní edém

není známo: dyspnoe.

Gastrointestinální poruchy

méně časté: nauzea, zvracení, průjem,

není známo: gastrointestinální krvácení.

Poruchy jater a žlučových cest
vzácné: abnormality jaterních enzymů.

Poruchy kůže a podkožní tkáň
časté: erytrém, zčervenání kůže
méně časté: alergické reakce (kožní hypersenzitivita jako kožní exantém, kloubní potíže, febrilní reakce, pocení, mrazení).

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace
časté: bolesti, otok po intraarteriálním podání: pocit tepla, pocit otoku, lokalizovaný otok, parestezie
méně časté: po intravenózním podání: pocit tepla, pocit otoku, lokalizovaný otok, parestezie
není známo (z dostupných údajů nelze určit): flebitida v místě injekce, trombóza v místě zavedení katetru, lokalizované krvácení.

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.

4.9 Předávkování

Symptomy

Při předávkování Prostavasinem se mohou objevit následující příznaky: pokles krevního tlaku s reflexní tachykardií, vazovagální synkopa s bledostí, pocením, nauzeou, zvracením, ischemií myokardu a selháním srdce.

Lokálními příznaky mohou být: bolest, otoky a zarudnutí v průběhu žíly, do níž je zavedena infuze.

Léčba

V případě předávkování nebo příznaků předávkování musí být infuze zpomalena nebo ihned přerušena. Pokud dojde k poklesu krevního tlaku, položíme pacienta do vodorovné polohy a držíme jeho nohy ve zvýšené poloze. Pokud příznaky přetrvávají, je třeba provést vyšetření/funkční testy srdce. Pokud je to nutné, podá se lék ke stabilizaci oběhu (např. sympatomimetikum). V případě závažných kardiovaskulárních příhod (např. ischemie myokardu a srdeční selhání) je třeba infuzi ihned přerušit a zahájit záchranná opatření/léčbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Jiná kardiaka, prostaglandiny; ATC kód: C01E A01

Mechanismus účinku

Alprostadil zlepšuje porušenou mikrocirkulaci krve. Po intravenózní infuzi zdravým dobrovolníkům nebo pacientům bylo prokázáno, že alprostadil zvyšuje deformabilitu erytrocytů a snižuje jejich agregaci *ex vivo*.

Alprostadil je *in vitro* inhibitorem aktivace trombocytů u několika živočišných druhů.

To zahrnuje inhibici změny tvaru destiček, inhibici jejich agregace, inhibici sekrece obsahu jejich granulí stejně jako inhibici vzniku proagregačně působícího tromboxanu. Na zvířecích modelech bylo ukázáno, že alprostadil tlumí tvorbu trombu *in vivo*.

V nízkých nanomolárních koncentracích inhibuje alprostadil *in vitro* stimulovanou proliferaci hladkých svalových buněk cév (VSMC). V terapeutických dávkách alprostadil tlumí experimentálně zesílenou mitotickou aktivitu králičích cévních hladkých svalových buněk a snižuje počet aktivovaných hladkých svalových buněk v periferních cévách u lidí.

Vedle toho alprostadil inhibuje syntézu cholesterolu v izolovaných humánních monocytech v závislosti na koncentraci. Bylo prokázáno, že alprostadil snižuje vychytávání cholesterolu cévní stěnou u králíků s aterosklerotickými lézemi a zvyšuje aktivitu LDL-receptoru v játrech potkanů, prasat a lidí.

Bylo prokázáno, že alprostadil zlepšuje buněčný metabolismus zvýšením extrakce kyslíku a glukózy a jejich využití v ischemických tkáních.

Alprostadil inhibuje aktivaci neutrofilů *in vitro* a *in vivo*, což vede ke snížení sekrece toxických metabolitů. Tím působí proti jednomu z klíčových patologických mechanismů vedoucích k poškození tkání při zánětu a pravděpodobně také ischemii.

Farmakodynamické účinky

Alprostadil, léčivá látka Prostvasinu, je vazodilatans zvyšující krevní průtok tím, že relaxuje arterioly a prekapilární sfinktery.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Komplex alprostadilu (PGE1) a alfadexu (α -cyklodextrin) se již při přípravě infuzního roztoku rozkládá na jednotlivé komponenty. Farmakokinetika proto nezávisí na komplexu přítomném v lyofilizátu.

U zdravých dobrovolníků jsou průměrné plazmatické koncentrace endogenního PGE1 měřené během a po 2hodinové nitrožilní infuzi placebo mezi 1-2 pg/ml. Během 2hodinové nitrožilní infuze 60 μ g alprostadilu plazmatické koncentrace PGE1 rychle narůstají na plateau koncentraci asi 6 pg/ml, po ukončení infuze Prostvasinu se plazmatické koncentrace PGE1 vrací během několika minut k výchozím hodnotám.

Distribuce

Přibližně 90 % PGE1 v plazmě je vázáno na bílkoviny.

Biotransformace

Enzymatická oxidace hydroxyskupiny C15 a redukce dvojité vazby C13,14 vedou k produkci primárních metabolitů 15-keto-PGE1, PGE0 (13,14-dihydro-PGE1) a 15-keto-PGE0.

V plazmě u lidí byly zjištěny jen PGE0 a 15-keto-PGE0. PGE0 má podobnou účinnost jako PGE1 ve většině ohledů, na rozdíl od 15-keto metabolitů, které jsou méně farmakologicky aktivní než základní sloučenina.

U zdravých dobrovolníků jsou průměrné plazmatické koncentrace endogenního PGE0 měřené během a po 2hodinové nitrožilní infuzi placebo 1 pg/ml. Během 2hodinové nitrožilní infuze 60 μ g alprostadilu jsou pozorovány plazmatické koncentrace PGE0 kolem 13 pg/ml.

Eliminace

Po další degradaci primárních metabolitů beta a omega oxidací jsou polárnější metabolity vylučovány primárně močí (88 %) a stolicí (12 %) v průběhu 72 hodin, a celkové vylučování je v podstatě kompletní (z 92 %) během 24 hodin po podání. V moči nebyl zjištěn žádný nezměněný PGE1 a neexistují žádné důkazy o tkáňové retenci PGE1 nebo jeho metabolitů.

Linearita/ne-linearita

Bylo zjištěno, že nárůst PGE1 v plazmě je úměrný podané dávce (rychlost infuze: 30 μ g/2h, 60 μ g/2h, 120 μ g/2h).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Akutní toxicita

Po jednorázovém intravenózním nebo intraarteriálním podání myším a potkanům byla zjištěna hodnota střední letální dávky LD₅₀ přibližně 20 mg/kg alprostadilu/kg. Srovnatelná hodnota u psů byla 15 mg/kg. Hlavními projevy intoxikace jsou bradypnoe, zarudnutí a průjem.

Subakutní/chronická toxicita

U psů a potkanů byly provedeny pokusy po dobu až 6 měsíců (intraarteriální, intravenózní nebo intraperitoneální podání).

Denní i.v. injekce bolusu potkanům po dobu 3 měsíců vedly k prvním dávkám toxicity začínajícím těsně u dávky 60 µg alprostadilu/kg/den. Po denním i.p. podávání potkanům po dobu 6 měsíců se dávka s žádným účinkem pohybovala mezi 50 a 100 µg alprostadilu/kg/den. Postiženými orgány při dávkách, které jsou vysoce toxické (např. 6 000 µg alprostadilu/kg), jsou varlata a ledviny.

U psů, kterým byla denně podávána 6 hodin trvající i.a. infuze po dobu 30 dní, se pohybovala dávka s žádným účinkem mezi 3,6 a 36 µg alprostadilu/kg/den. U psů, kterým byla denně podávána 2hodinová i.v. infuze po dobu 6 měsíců, se pohybovala dávka s žádným účinkem mezi 15 a 45 µg alprostadilu/kg/den. U dávky 45 µg alprostadilu/kg/den a vyšší nelze vyloučit účinky na varlata (příležitostná fokální atrofie).

Při podávání v souladu se schválenými pokyny je důsledkem široké terapeutické rozmezí a účinky na varlata lze stěží očekávat.

Mutagenita a teratogenita

Několik studií mutagenicity neodhalilo žádný potenciál mutagenní aktivity alprostadilu nebo α -cyklodextrinu. Díky výsledkům studií chronické toxicity a mutagenity a v souladu s doporučenou dobou terapeutického podávání se očekává, že kancerogenní potenciál je velice nízký. Z tohoto důvodu není důvod k provádění studií kancerogenity.

Reprodukční toxicita

Reprodukční studie provedené u potkanů a králíků neodhalily žádné teratogenní účinky alprostadilu a alfadexu. Letální účinky na embrya a účinky vedoucí k zpomalení růstu byly pozorovány u králíků a potkanů po denní aplikaci dávky 5 mg alprostadilu/kg/den. U potkanů byly pozorovány poruchy nidace po dávkách 0,2 mg alprostadilu/kg/den v přepočtu. Nebyl zjištěn účinek na postnatální vývoj mláďat a plodnost.

Údaje o podávání přípravku v době těhotenství a laktace u lidí nejsou k dispozici. Protože je známo, že podávání vysokých dávek alprostadilu během pozdního těhotenství má za následek předčasné stahy dělohy a možná může vyvolat potrat, je podávání Prostavasinu přísně kontraindikováno v posledním trimestru těhotenství (viz také bod 4.6)

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Alfadex, laktosa.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky.

Chemická a fyzikální stabilita po naředění před použitím byla doložena na dobu 24 hodin za teploty do 25 °C. Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po naředění před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně nemá být doba delší než 24 hodin při 2 až 8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Uchovávejte ampulku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Skleněná 5 ml ampulka z bezbarvého skla, krabička
Velikost balení: 10 ampulek

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

viz bod „4.2 Dávkování a způsob podání“

Doporučení:

Ampulka Prostavasinu obsahuje bílý, suchý prášek, který tvoří na dně ampulky asi 3 mm silnou vrstvu. Tato vrstva se může drobit a lámat. Při poškození ampulky se může obsah, který je normálně suchý, stát vlhkým a lepivým a snižuje se jeho objem. V takovém případě se Prostavasin nesmí použít.

Suchý prášek se po přidání fyziologického roztoku chloridu sodného okamžitě rozpustí. Roztok může být zpočátku mírně neprůhledný, což je způsobeno vzduchovými bublinami a jde o bezvýznamný jev.

Za krátký okamžik se vytvoří čirý roztok.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Amdipharm Limited, 3 Burlington Road, Dublin 4, D04 RD68, Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

83/129/90-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/ PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 19. 2. 1990

Datum posledního prodloužení registrace: 7. 11. 2012

10. DATUM REVIZE TEXTU

12. 7. 2021