

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Alprostan
0,1 mg/0,2 ml koncentrát na infúzny roztok
alprostadil

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna 0,2 ml ampulka obsahuje 0,1 mg alprostadilu.
Pomocná látka so známym účinkom: bezvodý etanol.
Jedna 0,2 ml ampulka obsahuje 0,158 g etanolu (0,79 g/ml).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Koncentrát na infúzny roztok
Číry bezfarebný roztok bez mechanických nečistôt.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

- Ischemická choroba dolných končatín (ICHDK) v štádiu bolestí v pokoji a trofických zmien (III. a IV. štádium).
- Kritické na artériovom dukte závislé vrodené chyby srdca novorodencov indikované k chirurgickej rekonštrukcii, u ktorých je na prežitie do doby chirurgickej úpravy srdcovej chyby nutné zachovať priechodnosť *ductus arteriosus*.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Množstvo užíwanej dávky sa zásadne odlišuje pre obe základné indikačné skupiny.

1) U dospelých na intravenóznou liečbu ischemickej choroby dolných končatín sa používa niekoľko týždňová dávkovacia schéma. Odporúčaná dávka je 50 až 200 µg/deň v 1 alebo 2 rozdelených dávkach v minimálne dvojhodinovej infúzii 200-500 ml roztoku.

Liečba má trvať aspoň 14 dní, pri dobrom účinku sa pokračuje ešte ďalších 7-14 dní. Liečebná kúra by však nemala prekročiť 4 týždne. Ak sa však neobjaví očakávaný účinok do dvoch týždňov, v podávaní lieku sa ďalej nepokračuje.

Ako solvens je vhodný izotonický roztok chloridu sodného (fyziologický roztok) či 5 % alebo 10 % roztok glukózy. Roztok sa pripravuje vždy krátku dobu pred vlastnou aplikáciou pacientovi.

2) U novorodencov sa uprednostňuje aplikácia alprostadilu kontinuálnou intravenóznou infúziou (alternatívne umbilikálnou artériou do *ductus arteriosus*). Odporúčaná úvodná dávka sa pohybuje medzi 0,01-0,05 µg/kg/min.; ak je zaznamenaná terapeutická odozva, resp. známky otvorenia či znovu otvorenia artériového duktu, znižuje sa dávkovanie na najnižšiu, avšak stále terapeuticky účinnú udržiavaciu dávku (obvykle 0,01-0,02 µg/kg/min). Výnimočne, pokiaľ úvodná dávka nie je dostatočná, je možné zvyšovať dávkovanie až na 0,1 µg/kg/min. Závažné nežiaduce účinky sú dôvodom na zníženie dávky.

V priebehu aplikácie je nutné monitorovať vitálne funkcie, hemodynamické parametre a acidobázickú rovnováhu (krvné plyny).

Odporúčané riedenie na dávkovanie u novorodencov:

1 ampulka ALPROSTANU (= 0,2 ml) sa rozriedi do 9,8 ml kompatibilného roztoku (t. j. fyziologický roztok, 5 % glukóza, 10 % glukóza), čím získame koncentráciu 100 µg alprostadilu v 10 ml roztoku. Pre potrebu aplikácie sa tento základný roztok rozriedi do väčšieho objemu kompatibilného roztoku.

4.3 Kontraindikácie

Pri ICHDK:

- precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1,
- gravidita a laktácia,
- akútny alebo subakútny infarkt myokardu, nestabilná angína pectoris alebo ťažká stabilizovaná angína pectoris, dekompenzovaná kardiálna insuficiencia, závažné poruchy srdcového rytmu,
- chronická obštrukčná bronchopulmonálna choroba v štádiu respiračnej insuficiencie, pľúcny edém alebo pľúcny infiltrát, ktorý je potvrdený pomocou RTG alebo klinicky,
- mozgový edém a hyperhydratácia,
- akútna porucha pečenej funkcie (zvýšené transaminázy alebo gamma GT) alebo známe ťažké poškodenie pečene (vrátane anamnézy),
- existujúce riziko krvácania (mozgové cievne príhody, gastroduodenálne vredy, proliferatívna retinopatia so sklonom ku krvácaniu, polytrauma a pod.),
- mozgovocievna príhoda v anamnéze v priebehu posledných 6 mesiacov,
- ťažká hypotenzia,
- renálna dysfunkcia (oligoanúria).

Pri podaní novorodencom:

- precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1,
- syndróm dychovej tiesne,
- spontánne pretrvávajúci otvorený *ductus arteriosus*.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Alprostadil musí podávať len skúsený lekár – špecialista s prístupom k modernému prístrojovému vybaveniu umožňujúcemu nepretržite sledovať funkcie srdca a ciev.

Zvýšená opatrnosť je nutná:

- pri výraznejšej alebo symptomatickej hypotenzii,
- u pacientov s kardiálnou insuficienciou (predovšetkým treba dbať na zníženie záťaže objemom roztoku, v ktorom je liečivo rozpustené),
- u pacientov, ktorí sa liečia hemodialýzou (v tomto prípade treba načasovať liečbu alprostadilom vždy do postdialyzačného obdobia),
- u pacientov liečených vazodilatačnou či antikoagulačnou liečbou (kvôli možnosti potencovania vazodilatačného, resp. antikoagulačného účinku),
- u starších diabetikov, ktorí sú liečení inzulínom, predovšetkým v tom prípade, ak ide o rozsiahlejšie cievne postihnutie.

V indikácii liečby ICHDK je infúzna liečba alprostadilom vždy súčasťou komplexnej starostlivosti o pacienta.

Klinický účinok je dlhodobý a môže sa pozorovať aj s určitou latenciou (t.j. po ukončení liečebnej kúry).

Alprostadil sa nesmie podávať ako bolusová injekcia.

Používanie alprostadilu sa neodporúča v pediatrickej populácii v indikácii chronická ischemia dolných končatín.

Opatrnosť u novorodencov je nutná hlavne pokiaľ sa vyskytuje bradypnoe, hypotenzia, tachykardia a febrilné stavy.

Približne u 10-12% novorodencov s vrodenými srdcovými vadami liečených alprostadilom (PGE₁) sa môže vyskytnúť zastavenie dýchania. Apnoe sa najčastejšie pozoruje u novorodencov s pôrodnou hmotnosťou menšou ako 2,0 kg a obvykle sa objavuje počas prvej hodiny od začiatku podávania infúzie. Z tohto dôvodu sa má alprostadil aplikovať len vtedy, ak je okamžite k dispozícii prístroj na podporu dýchania.

Alprostadil sa má podávať čo najkratší potrebný čas a v najnižšej dávke, ktorá ešte poskytuje terapeutickú odpoveď. Pri dlhodobej infúzii je nutné vyhodnotiť riziká v pomere k možným prínosom, ktoré môžu pre týchto novorodencov s kritickým ochorením vyplývať.

Patologicko-anatomické štúdie *ductus arteriosus* a pľúcnych tepien novorodencov liečených prostaglandínom E₁ odhalili histologické zmeny súvisiace s účinkom, ktorý tieto štruktúry oslabuje. Bližšie podrobnosti alebo klinický význam týchto nálezov nie sú známe.

U novorodencov po dlhodobej infúzii alprostadilu bola hlásená kortikálna proliferácia dlhých kostí. Po vysadení lieku proliferácia u detí ustúpila.

Vzhľadom na to, že prostaglandín E₁ je silný inhibítor agregácie krvných doštičiek, alprostadil sa má u novorodencov so sklonom ku krvácaniu používať s opatrnosťou.

Alprostadil sa nesmie podávať novorodencom so syndrómom dychovej tiesne. Vždy je potrebné urobiť diferenciálnu diagnostiku medzi syndrómom dychovej tiesne a cyanotickou srdcovou vadou (znížený prietok pľúc). Ak nie sú diagnostické možnosti bezprostredne k dispozícii, diagnóza má vychádzať z prítomnosti cyanózy (pO₂ menší než 40 mm Hg) a obmedzeného prietoku krvi v pľúcach na základe RTG záznamu.

Arteriálny tlak sa má monitorovať katétrom v pupočnej artérii, auskultačne alebo pomocou Dopplerovej sondy. Pri významnom poklese arteriálneho tlaku treba okamžite znížiť rýchlosť infúzie.

Oslabenie steny *ductus arteriosus* a pľúcnych tepien bolo hlásené najmä pri dlhodobom podávaní.

Podávanie alprostadilu novorodencom môže privodiť žalúdočnú obštrukciu následkom hyperplázie antra. Tento účinok závisí zrejme od dĺžky liečby a kumulatívnej dávky lieku. U tých novorodencov, kde bolo odporučené podávať alprostadil dlhšie ako 120 hodín, je nutné pozorne sledovať, či sa u nich nevyvíja hyperplázia antra a žalúdočná obštrukcia.

U novorodencov so zníženým prietokom krvi v pľúcach je zvýšenie okysličenia nepriamo úmerné predchádzajúcim hodnotám pO₂, t.j. lepšia odpoveď sa pozoruje u pacientov s nízkymi hodnotami pO₂ (menej ako 40 mm Hg), kým u pacientov s vysokými hodnotami pO₂ (viac ako 40 mm Hg) je odozva obvykle minimálna. U novorodencov so zníženým prietokom krvi v pľúcach sa meria účinnosť alprostadilu sledovaním zvýšenia okysličenia krvi. U novorodencov so zníženým prietokom krvi v pľúcach sa preukáže účinnosť sledovaním zvýšenia krvného tlaku a pH krvi.

Tento liek obsahuje 158 mg alkoholu v jednej ampulke (0,2 ml) koncentrátu na infúzny roztok. Dávka 0,4 ml (2 ampulky) tohto lieku podávaná infúziou po dobu 2 hodín dospelému s telesnou hmotnosťou 70 kg vedie k expozícii 2,26 mg/kg/h etanolom a môže spôsobiť zvýšenie koncentrácie alkoholu v krvi o približne 0,376 mg/100 ml.

Dávka 0,03 ml tohto lieku podávaná infúziou po dobu 1 hodiny novorodencovi s telesnou hmotnosťou 2,5 kg vedie k expozícii 9,48 mg/kg/h etanolom a môže spôsobiť zvýšenie koncentrácie alkoholu v krvi o približne 1,58 mg/100 ml.

Pre porovnanie, u dospelého, ktorý vypije pohár vína alebo 500 ml piva bude koncentrácia alkoholu v krvi pravdepodobne okolo 50 mg/100 ml.

U pacientov s epilepsiou alebo ochorením pečene je potrebná opatrnosť.

Súbežné podávanie s liekmi obsahujúcimi napríklad propylénglykol alebo etanol môže viesť k hromadeniu etanolu a vyvolaniu nežiaducich účinkov, najmä u mladších detí s nízkou alebo nevyvinutou metabolickou kapacitou.

Obsah etanolu v tomto lieku môže mať vplyv na deti. Tieto účinky môžu zahŕňať somnolenciu a zmeny v správaní. Pretože sa tento liek podáva pomaly počas 24 hodín, účinky etanolu sa môžu znížiť.

4.5 Liekové a iné interakcie

Pri aplikácii alprostadilu môže dôjsť k potenciovaniu účinku súčasne podávaných antihypertenzív a vazodilatancií.

Pri súčasnej aplikácii antikoagulancií či antiagregancií je potrebná opatrnosť kvôli možnému zvýšenému riziku krvácania.

U novorodencov s vrodenými srdcovými vadami sa medzi alprostadilom a štandardnou liečbou nepozorovali žiadne interakcie. Štandardná liečba zahŕňa antibiotiká ako je penicilín alebo gentamycín, vazopresorické lieky ako je dopamín alebo izoproterenol, srdcové glykozidy a diuretiká ako je furosemid.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Liek je kontraindikovaný v gravidite a počas dojčenia. Ženy vo fertilnom veku, ktoré sa liečia alprostadilom, musia používať počas liečby účinnú antikoncepciu.

Fertilita

Uskutočnili sa predklinické štúdie a pri odporúčanom klinickom dávkovaní alprostadilu sa neočakávajú žiadne účinky na fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Alprostadil môže spôsobiť pokles krvného tlaku, a preto môže mať mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacientov treba o tejto možnosti upovedomiť a upozorniť ich, že musia zvýšiť opatrnosť pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov. Tieto systémové príznaky spôsobené hypotenziou, napríklad vertigo alebo únava, obvykle vymiznú krátko po prerušení infúzie vzhľadom ku krátkemu biologickému polčasu liečiva.

4.8 Nežiaduce účinky

V nasledujúcich tabuľkách sú zhrnuté nežiaduce účinky liečiva ALPROSTANU rozdelené do skupín podľa terminológie MedDRA s uvedením frekvencie výskytu: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov).

- Pri liečbe ICHDK

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	Frekvencia výskytu	Nežiaduci účinok
Poruchy krvi a lymfatického systému	zriedkavé	leukocytóza, leukopénia
Poruchy imunitného systému **	zriedkavé	alergická reakcia
Poruchy metabolizmu a výživy	časté	hypokaliémia
Poruchy nervového systému	časté	bolesti hlavy
	časté	závraty
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	zriedkavé	tachykardia, stenokardia a srdcová insuficiencia

Poruchy ciev	časté	hypotenzia, ortostatická hypotenzia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	zriedkavé	pľúcny edém
Poruchy gastrointestinálneho traktu	časté	nevoľnosť, vracanie, hnačka
	neznáme	gastrointestinálna hemorágia
Poruchy kože a podkožného tkaniva	neznáme	potenie
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	neznáme	hyperostóza**
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	veľmi časté	podráždenie v mieste instilácie*, opuch končatiny (v infundovanej končatine)
	neznáme	zimnica, únava, trombóza v mieste, kde bol zavedený katéter, lokalizované krvácanie
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	neznáme	zvýšený C-reaktívny proteín
	veľmi časté	zvýšená telesná teplota

* V súvislosti s liečbou ischémie končatín býva intravenózna liečba najčastejšie komplikovaná iritáciou žily proximálne od miesta podávania (až u 40 % pacientov). Bolestivý, začervenaný pruh v priebehu žily nevedie väčšinou k ukončeniu liečby, mizne v priebehu niekoľkých hodín po prerušení infúzie či zmene miesta aplikácie, špecifickú liečbu nevyžaduje. Výskyt stúpa s podávanou dávkou v závislosti na koncentrácii a rýchlosti infúzie. Použitie centrálného katétra výskyt iritácií znižuje, jeho zavedenie však nie je podmienkou liečby. Zväčšenie objemu infúzie je limitované predovšetkým u chorých so závažnejšou kardiálnou insuficienciou (riziko akútneho pľúcneho edému či globálneho kardiálneho zlyhania).

** Dlhodobá liečba (4 a viac týždňov) môže byť komplikovaná reverzibilnou hyperostózou dlhých kostí.

- Pri podaní novorodencom

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	Frekvencia výskytu	Nežiaduci účinok
Poruchy krvi a lymfatického systému	časté	diseminovaná intravaskulárna koagulopatia
	neznáme	trombocytopenia *, anémia*
Poruchy metabolizmu a výživy	neznáme	hypoglykémia*
Psychické poruchy	neznáme	zvýšená dráždivosť*
Poruchy nervového systému	časté	kŕče
	neznáme	letargia*
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	časté	bradykardia, tachykardia
	neznáme	srdcová nedostatočnosť (náhla)*, fibrilácia komôr*, AV blok druhého stupňa*, supraventrikulárna tachykardia*
Poruchy ciev	časté	hypotenzia
	menej časté	cievna fragilita

	neznáme	šok*, krvácanie *, hyperémia*
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	veľmi časté	hypoventilácia až apnoe
	neznáme	bradypnoe*, dyspnoe*, tachypnoe*, hyperkapnia*
Poruchy gastrointestinálneho traktu*	časté	hnačka
	menej časté	žalúdočná obštrukcia, hypertrofia žalúdočnej sliznice
	neznáme	peritonitída*
Poruchy pečene a žlčových ciest	neznáme	hyperbilirubinémia*
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	menej časté	exostóza
	neznáme	hyperostóza**, napínanie šije*
Poruchy obličiek a močových ciest	neznáme	anúria*, porucha obličiek*, hematória*
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	veľmi časté	horúčka, prechodná pyrexia
	časté	podráždenie v mieste aplikácie, kožná vazodilatácia (flushing)***
	neznáme	hypotermia*, tachyfylixia*
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	neznáme	hyperkaliémia*

*Presný údaj o výskyte týchto nežiaducich účinkov nie je známy, ale je udávaný pod 1 %.

**Pri niekoľkodňovej aplikácii boli ojedinele pozorované bolestivé kostné zmeny (hyperostózy) postihujúce hlavne dolné končatiny.

*** Toto je jediný nežiaduci účinok, ktorý súvisí so spôsobom podávania (častejšie s intraarteriálnou aplikáciou).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Príznakom predávkovania môže byť apnoe, bradykardia, horúčka, hypotenzia a sčervenanie následkom kožnej vazodilatácie. Ak dôjde k zastaveniu dýchania alebo bradykardii, je potrebné prerušiť infúziu a začať symptomatickú liečbu. Ak zavedieme infúziu znovu, je potrebná opatrnosť. Pri horúčke alebo hypotenzii treba znížiť rýchlosť infúzie až kým príznaky neustúpia. Ak zavedieme infúziu znovu, je potrebná opatrnosť. Kožná vazodilatácia obvykle súvisí s nesprávnym umiestnením katétru a keď sa koniec katétru premiestni, zvyčajne ustúpi.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: kardiaká, prostaglandíny, ATC kód: C01EA01

Alprostadil je syntetická obdoba prostaglandínu E₁, ktorý sa v organizme vyskytuje prirodzene. Jeho účinok je komplexný a je daný priaznivým ovplyvnením mikrocirkulácie a otvorením kolaterál. V

systemovej a pľúcnej cirkulácii pôsobí vazodilatáciu (na úrovni arteriol a predkapilárnych sfinkterov, eventuálne aj na úrovni muskulárnych artérií), relaxuje hladkú svalovinu *corpus cavernosus* a vo fetálnej cirkulácii udržiava otvorený artériový duktus. Ovplyvňuje hemokoaguláciu antiadhezívnym a antiagregačným pôsobením na trombocyty. Zlepšuje reologické vlastnosti krvi zvýšením flexibility erytrocytov a znížením agregability trombocytov. Pôsobí antiaterogénne inhibíciou aktivácie neutrofilov a nadmernej proliferácie buniek cievnej steny a znížením syntézy cholesterolu vrátane jeho ukladania v cievach. Uplatňuje sa tiež fibrinolytický účinok.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Prostaglandín E₁ (alprostadil) je endogénnym prirodzeným autakoidom s veľmi krátkym polčasom, ktorý sa pohybuje okolo 10 sekúnd. Je metabolizovaný v pľúcach, pri prvom prechode sa zmetabolizuje 60-90 %. Enzymatickou oxidáciou väzby vznikajú tri biologicky aktívne metabolity: 15-keto-PGE₁, 15-keto-13,14-dihydro-PGE₁ a 13,14-dihydro-PGE₁ (PGE₀). Obidva keto - metabolity majú biologický účinok v porovnaní s pôvodnou látkou nižší, avšak posledný metabolit PGE₀ má účinok s PGE₁ porovnateľný. Dôležitá je skutočnosť, že PGE₀ má oveľa dlhšiu dobu pôsobenia, biologický polčas je jedna minúta (α - fáza) a 30 minút (β -fáza). Je pravdepodobné, že rozhodujúca časť farmakodynamického účinku je spôsobená práve týmto biologicky aktívnym stabilným metabolitom. Po ďalšej degradácii omega-oxidáciou a beta-oxidáciou na polárne dikarboxylové kyseliny sú konečné metabolity vylúčené močom (88 %) a stolicou (12 %).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

intraperitoneálne LD₅₀ myš = 19 800 µg/kg, LD₅₀ potkan = 24 900 µg/kg
i.v. LD₅₀ myš = 21 mg/kg, LD₅₀ potkan = 19 200 µg/kg
s.c. LD₅₀ myš = 26 400 µg/kg, LD₅₀ potkan = 18 600 µg/kg

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Bezvodý etanol.

6.2 Inkompatibility

Infúzia alprostadilu sa nepodáva v kombinácii s inými látkami. Nosným roztokom je fyziologický roztok, 5% a 10% glukóza.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

Chemická a fyzikálna stabilita po otvorení pred prvým použitím bola dokázaná počas 24 hodín pri teplote 15 °C - 25 °C. Z mikrobiologického hľadiska by mal byť liek použitý okamžite. Pokiaľ nie je použitý okamžite, zodpovednosť za podmienky skladovania lieku po otvorení a pred použitím nesie užívateľ. Odporúča sa, aby sa neskladoval dlhšie ako 24 hodín pri teplote 2 °C - 8 °C, pokiaľ sa riedenie neuskutočnilo za kontrolovaných a správnych aseptických podmienok.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote 1 °C – 5 °C. Chráňte pred mrazom.

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Druh obalu: ampulka z bezfarebného skla, plastová tvarovaná vložka s priehradkami, písomná informácia pre používateľa, papierová škatuľka.

Veľkosť balenia: 10 ampuliek po 0,2 ml/0,1 mg alprostadilu.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Na intravenóznou alebo intraarteriálnu infúziu po zriedení.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Zentiva, k. s., U kabelovny 130, Dolní Měcholupy, 102 37 Praha, Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

83/0476/97-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 28.10.1997

Dátum posledného predĺženia registrácie: 13.3.2003

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

01/2025