

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Prostavasin

20 mikrogramov, prášok na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

1 ampulka so 48,2 mg lyofilizovanej látky obsahuje:

20 mikrogramov alprostadilu (používa sa ako klatrátový komplex s alfadexom v pomere 1:1).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na infúzny roztok.

Lyofilizovaný prášok bielej farby.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba chronických uzáverov periférnych tepien v štádiu III a IV (klasifikácia podľa Fontaina) u pacientov, ktorí nie sú vhodní na revaskularizáciu, alebo u ktorých nebola revaskularizácia úspešná. Intravenózne podávanie v štádiu IV sa neodporúča.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Intravenózne podávanie v štádiu IV sa neodporúča.

Intravenózna liečba v štádiu III:

Podľa súčasných znalostí možno vykonávať intravenóznú liečbu Prostavasinom nasledovným spôsobom:

Obsah dvoch ampuliek Prostavasinu (40 µg alprostadilu) sa rozpustí v 50 - 250 ml fyziologického roztoku a podáva sa vo forme intravenóznej infúzie v priebehu 2 hodín. Táto dávka sa podáva dvakrát denne intravenózne.

Alternatívna dávkovacia schéma je podávanie jednej infúzie denne pripravenej z 3 ampuliek Prostavasinu (60 µg alprostadilu) rozpustených v 50 - 250 ml fyziologického roztoku. Infúzia sa podáva počas 2 hodín.

U pacientov s poruchou funkcie obličiek (hodnoty kreatinínu nad 132,6 µmol/l) sa má liečba začínať 1 ampulkou Prostavasinu (20 µg alprostadilu) dvakrát denne podávanej po dobu 2 hodín.

V závislosti od celkového klinického obrazu sa môže dávka v priebehu 2 - 3 dní zvýšiť na vyššie uvedené normálne dávkovanie.

U pacientov s nedostatočnosťou obličiek a u pacientov so srdcovým ochorením sa má objem infundovanej tekutiny podanej infúznou pumpou obmedziť na 50 – 100 ml denne.

Intraarteriálna liečba v štádiu III a IV:

Podľa súčasných znalostí možno vykonávať intraarteriálnu liečbu Prostavasinom nasledovným spôsobom:

Obsah 1 ampulky Prostavasinu (zodpovedá 20 µg alprostadilu) sa rozpustí v 50 ml fyziologického roztoku.

Pokiaľ lekár nerozhodne inak, polovica ampulky (zodpovedá 10 µg alprostadilu) sa podá vo forme intraarteriálnej infúzie pomocou infúznej pumpy počas 60 - 120 minút. Podľa znášanlivosti sa môže dávka, najmä pri liečbe nekróz, zvýšiť na 1 ampulku (20 µg alprostadilu). Zvyčajná dávka je jedna infúzia denne.

Ak je zavedený permanentný katéter, odporúča sa v závislosti od znášanlivosti a závažnosti ochorenia podávať pacientovi dávku 0,1 - 0,6 ng/kg telesnej hmotnosti/min počas 12 hodín infúznou pumpou (zodpovedá ¼ až 1½ ampulky Prostavasinu).

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

Pacienti s miernou ($GFR \leq 89 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) a stredne závažnou ($GFR \leq 59 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) poruchou funkcie obličiek sa majú starostlivo sledovať (napr. kontrolovať rovnováhu tekutín a funkciu obličiek).

Pediatrická populácia

Alprostadil sa neodporúča na používanie v pediatrickej populácii.

Ženy vo fertilnom veku

Alprostadil sa nesmie podávať ženám, ktoré môžu otehotnieť.

Spôsob podávania a dĺžka liečby

Prostavasin sa môže podávať intravenóznou a intraarteriálnou infúziou. Celková dĺžka liečby nemá presiahnuť 3 - 4 týždne.

Infúzny roztok sa musí pripraviť bezprostredne pred podaním.

4.3 Kontraindikácie

- precitlivenosť na alprostadil alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- porucha funkcie srdca, ako je srdcové zlyhanie triedy NYHA III a IV, hemodynamicky významná arytmia, nedostatočne kontrolované ochorenie koronárnych ciev, stenóza a/alebo insuficiencia mitrálnej a/alebo aortálnej chlopne. Infarkt myokardu v anamnéze v priebehu posledných šiestich mesiacov.
- akútny edém pľúc alebo edém pľúc v anamnéze u pacientov so srdcovým zlyhaním.
- závažné chronické obštrukčné ochorenie pľúc (CHOCHP) alebo pľúcne venookluzívne ochorenie (PVOD).
- diseminovaná pľúcna infiltrácia.
- hemoragická diatéza - miesto aktívneho alebo potenciálneho krvácania, ako je akútna erozívna gastritída, aktívny žalúdočný a/alebo dvanástnikový vred alebo podozrenie na intracerebrálne krvácanie).
- gravidné ženy.
- dojčiace matky.
- cievna mozgová príhoda v anamnéze v priebehu posledných 6 mesiacov.
- závažná hypotenzia.
- pacienti so závažnou poruchou funkcie obličiek (oligoanúriou) ($GFR \leq 29 \text{ ml/min/1,73 m}^2$)
- pacienti s príznakmi akútnej poruchy funkcie pečene (zvýšené transaminázy alebo gama GT) alebo so známou závažnou poruchou funkcie pečene (vrátane takejto poruchy v anamnéze)
- všeobecná kontraindikácia infúznej liečby (ako kongestívne srdcové zlyhanie, pľúcny alebo

cerebrálny edém a hyperhydratácia).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Prostavasin môžu podávať len lekári so skúsenosťou v liečbe okluzívnych ochorení periférnych tepien, ktorí sú oboznámení s monitorovaním kardiovaskulárnych funkcií, a ktorí majú k dispozícii príslušné vybavenie. Alprostadil sa nemá podávať bolusovou injekciou.

Pacienti, ktorí dostávajú Prostavasin, musia byť počas podania každej dávky starostlivo sledovaní. Majú sa vykonávať časté kontroly kardiovaskulárnych funkcií, vrátane kontroly krvného tlaku, tepovej frekvencie a rovnováhy tekutín. Na zamedzenie symptómov hyperhydratácie nesmie objem infúzie Prostavasinu presiahnuť 50 – 100 ml/deň (podaný infúznou pumpou) a musí sa presne dodržať čas na podanie infúzie, ako je uvedené v časti 4.2. Pred prepustením musí mať pacient stabilizovaný kardiovaskulárny stav.

Pacienti s miernou ($\text{GFR} \leq 89 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) a stredne závažnou ($\text{GFR} \leq 59 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) poruchou funkcie obličiek majú byť starostlivo monitorovaní (napr. rovnováha tekutín a testy funkcie obličiek).

Alprostadil sa nesmie podávať ženám, ktoré môžu otehotnieť.

Alprostadil sa neodporúča používať v pediatrickej populácii.

Alprostadil sa musí používať s opatrnosťou u pacientov s gastrointestinálnym ochorením v anamnéze, vrátane erozívnej gastritídy; gastrointestinálneho krvácania a žalúdočného a/alebo dvanástnikového vredu; alebo podozrenia na intracerebrálne krvácanie alebo iné krvácavé stavy v anamnéze (pozri časť 4.3).

Opatrnosť je potrebná u pacientov dostávajúcich súbežne lieky, ktoré môžu zvyšovať riziko krvácania, ako sú antikoagulanciá alebo inhibítory agregácie trombocytov (pozri časť 4.5).

Títo pacienti sa majú starostlivo sledovať pre prejavy a príznaky krvácania.

4.5 Liekové a iné interakcie

Keďže je Prostavasin *in vitro* slabým inhibítorom agregácie trombocytov, opatrnosť je potrebná u pacientov, ktorí súbežne užívajú antikoagulanciá alebo inhibítory agregácie trombocytov. Keďže Prostavasin môže zosilniť účinok akéhokoľvek lieku znižujúceho krvný tlak (ako sú antihypertenzíva, vazodilatanciá), má sa vykonávať intenzívna kontrola krvného tlaku u pacientov, ktorí užívajú tieto lieky.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Ženám vo fertilnom veku, ktoré budú dostávať alprostadil, sa má počas liečby odporučiť používanie účinnej antikoncepcie.

Gravidita a dojčenie

Prostavasin sa nesmie používať u žien, ktoré môžu otehotnieť, u gravidných žien alebo u dojčiacich matiek.

Fertilita

Predklinické štúdie fertility sa uskutočnili 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 systolického krvného tlaku, a tým môže mať mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacientov treba upozorniť na túto skutočnosť a poučiť ich, že pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov je potrebná opatrnosť.

4.8 Nežiaduce účinky

Nežiaduce účinky sú definované podľa nasledovných frekvencií: 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 (častosť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov).

Počas podávania Prostavasinu sa môžu pozorovať nasledovné vedľajšie účinky:

Poruchy krvi a lymfatického systému

Zriedkavé: trombocytopénia, leukopénia, leukocytóza

Poruchy imunitného systému

Veľmi zriedkavé: anafylaxia/anafylaktoidné reakcie

Poruchy nervového systému

Časté: bolesť hlavy

Zriedkavé: stavy zmätenosti, záchvaty kŕčov cerebrálneho pôvodu

Neznáme: cerebrovaskulárna príhoda

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Menej časté: pokles systolického krvného tlaku, tachykardia, angína pectoris

Zriedkavé: arytmia, biventrikulárne srdcové zlyhanie

Neznáme: infarkt myokardu

Poruchy dýchacieho systému, hrudníka a mediastína

Zriedkavé: pľúcny edém

Neznáme: dyspnoe

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Menej časté: gastrointestinálne reakcie (nauzea, vracanie); akceleračné vlastnosti alprostadilu (hnačka, nauzea, vracanie)

Neznáme: gastrointestinálne krvácanie

Poruchy ciev

Neznáme: krvácanie

Poruchy pečene a žlčových ciest

Zriedkavé: abnormality pečeňových enzýmov

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Časté: návaly tepla, erytém

Menej časté: alergické reakcie (precitlivenosť kože, ako je vyrážka, ťažkosti s kĺbmi, febrilné reakcie, potenie, zimnica)

Celkové poruchy v mieste podania injekcie

Časté: bolesti, opuch, po intraarteriálnom podávaní: pocit tepla, pocit opuchu, lokalizovaný opuch, parestézia

Menej časté: po intravenóznom podávaní: pocit tepla, pocit opuchu, lokalizovaný opuch, parestézia

Neznáme: flebitída v mieste podania injekcie, trombóza v mieste zavedenia katétra, lokalizované krvácanie

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

Príznaky

V prípade predávkovania Prostavasinom sa môžu vyskytnúť nasledujúce systémové príznaky: pokles krvného tlaku s tachykardiou, vazovagálna synkopa s bledosťou, potením, nauzeou a vracaním.

Lokálnymi príznakmi môžu byť bolesť, opuch a sčervenenie v okolí žily, do ktorej je zavedená infúzia.

Liečba

V prípade predávkovania alebo príznakov predávkovania sa infúzia musí spomaliť alebo ihneď zastaviť. V prípade výskytu hypotenzie sa má pacient uložiť do polohy ležania na chrbte a jeho dolné končatiny majú byť vo vyvýšenej polohe. Ak symptómy pretrvávajú, je potrebné vykonať vyšetrenie/testy funkcie srdca. Ak je to nutné, má sa podať liek na stabilizáciu krvného obehu (napr. sympatomimetiká). V prípade závažných kardiovaskulárnych príhod (napr. ischémia myokardu a zlyhanie srdca) sa má infúzia okamžite prerušiť a má sa začať so záchrannými opatreniami alebo urgentnou liečbou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: iné kardiaká, prostaglandíny

ATC kód: C01EA01

Mechanizmus účinku:

Alprostadil zlepšuje narušenú mikrocirkuláciu krvi. Po intravenózne infúzii zdravým dobrovoľníkom a pacientom sa ukázalo, že alprostadil zvyšuje flexibilitu erytrocytov a znižuje agregáciu erytrocytov *ex vivo*.

In vitro je alprostadil inhibítor aktivácie doštičiek u viacerých druhov zvierat.

To zahŕňa inhibíciu zmien tvaru doštičiek, agregácie, sekrécie obsahu ich granúl, ako aj inhibíciu vzniku proagregačne pôsobiaceho tromboxánu. Na zvieracích modeloch sa ukázalo, že alprostadil *in vivo* tlmí tvorbu trombu.

Alprostadil v nízkych nanomolárnych koncentráciách inhibuje *in vitro* stimulovanú proliferáciu hladkých svalových buniek ciev (VSMC). V terapeutických dávkach alprostadil tlmí experimentálne zosilnenú mitotickú aktivitu hladkých svalových buniek ciev u králikov a znižuje počet aktivovaných hladkých svalových buniek ciev (VSMC) v periférnych cievach u ľudí.

Alprostadil ďalej inhibuje syntézu cholesterolu v izolovaných ľudských monocytoch v závislosti od koncentrácie. Dokázalo sa, že alprostadil znižuje vychytávanie cholesterolu cievnu stenou u králikov s aterosklerotickými léziami a zvyšuje aktivitu LDL-receptora v pečeni potkanov, prasiat a ľudí.

Ukázalo sa, že alprostadil zlepšuje bunkový metabolizmus prostredníctvom zvýšenej extrakcie kyslíka a glukózy a ich využitia v ischemických tkanivách.

Alprostadil inhibuje aktivitu neutrofilov *in vitro* a *in vivo*, čo vedie k zníženej sekrécii toxických metabolitov. Týmto pôsobí proti jednému z kľúčových patologických mechanizmov vedúcich k poškodeniu tkanív pri zápale a pravdepodobne tiež pri ischémii.

Farmakodynamický účinok

Liečivo Prostavasínu, alprostadil, zvyšuje krvný prietok tým, že spôsobuje relaxáciu artérií a prekapilárnych sfinkterov.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Komplex alprostadilu (PGE1) a alfadexu (α -cyklodextrín) sa už pri príprave infúzneho roztoku rozkladá na jednotlivé komponenty. Farmakokinetika oboch prítomných látok preto nezávisí od tvorby komplexu prítomného v lyofilizáte.

U zdravých dobrovoľníkov sú priemerné endogénne plazmatické koncentrácie PGE1 merané počas a po dvojhodinovej intravenózne infúzii placebo medzi 1 – 2 pg/ml. Počas dvojhodinovej intravenózne infúzie 60 μ g alprostadilu plazmatické koncentrácie PGE1 rýchlo narastajú na maximálnu koncentráciu, čo je asi 6 pg/ml. Po ukončení infúzie Prostavasínu sa plazmatické koncentrácie PGE1 vracajú počas niekoľkých minút na východiskové hodnoty. Zistilo sa, že nárast PGE1 v plazme je úmerný podanej dávke (rýchlosti infúzie 30 μ g/2 h, 60 μ g/2 h, 120 μ g/2 h). Približne 90 % PGE1 sa viaže na proteíny v plazme.

Biotransformácia

Enzymatická oxidácia hydroxyskupiny C15 a redukcia dvojitej väzby C13,14 vedie k tvorbe primárnych metabolitov, 15-keto-PGE1, PGE0 (13,14-dihydro-PGE1) a 15-keto-PGE0. V plazme ľudí sa zistili iba PGE0 a 15-keto-PGE0. PGE0 má podobnú účinnosť ako PGE1 vo väčšine ohľadov, na rozdiel od 15-keto metabolitov, ktoré sú menej farmakologicky aktívne než základná zlúčenina. U zdravých dobrovoľníkov sú priemerné plazmatické koncentrácie PGE0 merané počas a po dvojhodinovej intravenózne infúzii placebo približne 1 pg/ml. Počas dvojhodinovej intravenózne infúzie 60 μ g alprostadilu sa pozorovali plazmatické koncentrácie PGE0 asi 13 pg/ml.

Eliminácia

Po ďalšej degradácii primárnych metabolitov beta a omega oxidáciou sa polárnejšie metabolity vylučujú primárne močom (88 %) a stolicou (12 %) v priebehu 72 hodín a celkové vylučovanie je v podstate úplné (z 92 %) v priebehu 24 hodín po podaní. V moči nebol nájdený žiadny nezmenený PGE1 a nie sú žiadne dôkazy o retencii PGE1 alebo jeho metabolitov v tkanivách.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Akútna toxicita:

Po jednorazovej intravenózne alebo intraarteriálnej bolusovej injekcii myšiam a potkanom sa zistila hodnota strednej letálnej dávky LD₅₀ približne 20 mg alprostadilu/kg telesnej hmotnosti. Táto hodnota u psov bola 15 mg alprostadilu/kg telesnej hmotnosti. Hlavnými prejavmi intoxikácie sú bradypnoe, sčervenenie a hnačka.

Subakútna/chronická toxicita:

U psov a potkanov sa vykonali štúdie s opakovanými i.v., i.a. a i.p. podávaniami až do 6 mesiacov. Denná i.v. bolusová injekcia potkanom počas 3 mesiacov viedla k prvým znakom toxicity, ktoré začínali pri dávke 60 μ g alprostadilu/kg telesnej hmotnosti/deň. Po dennom i.p. podávaní potkanom počas 6 mesiacov sa dávka bez účinku pozorovala medzi 50 a 100 μ g alprostadilu/kg telesnej hmotnosti/deň. Postihnutými orgánmi pri dávkach, ktoré sú vysoko toxické (napr. 6 000 μ g alprostadilu/kg telesnej hmotnosti), sú semenníky a obličky.

U psov, ktorým sa denne podávala šesťhodinová i.a. infúzia počas 30 dní, sa dávka bez účinku pozorovala medzi 3,6 a 36 μ g alprostadilu/kg telesnej hmotnosti/deň. U psov, ktorým sa denne podávala dvojhodinová infúzia počas 6 mesiacov, sa dávka bez účinku pozorovala medzi 15 a 45 μ g alprostadilu/kg telesnej hmotnosti/deň. Pri dávkach 45 μ g alprostadilu/kg telesnej hmotnosti/deň a vyšších nemožno vylúčiť účinky na semenníky (príležitostná fokálna atrofia).

Používanie podľa pokynov vedie k širokému terapeutickému rozmedziu a účinky na semenníky sú málo pravdepodobné.

Mutagenita a karcinogenita:

Viacero štúdií mutagenity neodhalilo žiaden potenciál mutagénnej aktivity alprostadilu ani alfa-cyklohextrínu. Na základe výsledkov štúdií chronickej toxicity a mutagenity a v súlade s odporúčanou dĺžkou terapeutického podávania sa predpokladá, že karcinogénny potenciál je veľmi nízky. Z tohto dôvodu nie sú potrebné štúdie karcinogenity.

Reprodukčná toxicita:

Reprodukčné štúdie vykonané na potkanoch a králikoch neodhalili žiadne teratogénne účinky alprostadilu a α -cyclodextrínu. Letálne účinky na embryá, ako aj účinky vedúce k spomaleniu rastu sa pozorovali u králikov a potkanov, ktoré dostávali 5 mg alprostadilu/kg telesnej hmotnosti/deň. U potkanov sa pozorovali poruchy nidácie po dávkach 0,2 mg alprostadilu/kg telesnej hmotnosti/deň. Nezistil sa účinok na postnatálny vývoj mláďat a plodnosť.

S bezpečnosťou podávania Prostavasínu počas gravidity a laktácie u ľudí nie sú skúsenosti. Keďže je známe, že podávanie vysokých dávok alprostadilu v neskorej gravidite vedie k predčasným kontrakciám maternice a môže vyvolať potrat, je podávanie Prostavasínu striktne kontraindikované v poslednom trimestri gravidity (pozri tiež 4.6).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

alfadex
laktóza

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

4 roky

Infúzny roztok sa musí pripraviť bezprostredne pred použitím. Infúzny roztok sa musí po 12 hodinách od prípravy znehodnotiť.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať pri teplote do 25 °C.

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Prášok na prípravu infúzneho roztoku v bezfarebných sklenených OPC ampulkách (typ I) s obsahom 5 ml.

Veľkosť balenia: 10 ampuliek po 20 µg alprostadilu

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

pozri časť 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Odporúčenie:

Ampulka Prostavasínu obsahuje biely suchý prášok, ktorý tvorí na dne ampulky asi 3 mm hrubú vrstvu. Táto vrstva sa môže drobiť a niekedy mierne lámať. Pri poškodení ampulky sa môže obsah, ktorý je normálne suchý, zmeniť na vlhký a lepivý a nadmerne sa zníži jeho objem. V takom prípade sa Prostavasín nesmie použiť.

Suchý prášok sa po pridání fyziologického roztoku chloridu sodného okamžite rozpustí. Roztok môže byť spočiatku mierne zakalený, čo je spôsobené vzduchovými bublinami a ide o bezvýznamný jav. Za krátky okamih sa vytvorí číry roztok.

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Amdipharm Limited
Unit 17, Northwood House
Northwood Crescent, Northwood
Dublin 9, D09 V504
Írsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

83/0129/90-CS

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 19.2.1990
Dátum posledného predĺženia registrácie: 28.11.2006

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

09/2025