

## Souhrn údajů o přípravku

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

#### **Prostvasin**

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

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 Prostvasinem následujícím způsobem: Obsah dvou ampulí Prostvasinu (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 Prostvasinu (60 µg alprostadilu) ředěných 50–250 ml fyziologického roztoku. Infuze se podává po dobu 3 hodin. Roztok se připravuje těsně před podáním.

U pacientů se sníženou funkcí ledvin (renální insuficience s hodnotami kreatininu nad 1,5 mg/dl) by měla být intravenózní terapie zahajována 2x denně 1 ampulí Prostvasinu (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 porušenou funkcí 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 Prostvasinu (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 nekrotéz, 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 Prostvasinu).

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 by neměla přesáhnout 4 týdny.

#### Zvláštní populace

- *Porucha funkce ledvin*  
Pacienti s mírnou (GFR 60-89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) a středně závažnou (GFR 30-59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) poruchou funkce ledvin by měli 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.

#### **4.3 Kontraindikace**

- hypersenzitivita na alprostadil 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 věnčitých 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
- sklon ke krvácení u pacientů s akutním erozivním nebo krvácejícím žaludečním a/nebo duodenálním vředem
- těhotenství nebo kojení
- cerebrovaskulární příhoda v anamnéze během posledních šesti měsíců
- závažná hypotenze
- pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin (oligoanurie) (GFR ≤29 ml/min/1,73m<sup>2</sup>)
- pacienti s příznaky akutní poruchy funkce jater (zvýšené transaminázy nebo gama GT) nebo se známou závažnou 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**

Prostavasín 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 mírnou (GFR 60-89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) a středně závažnou (GFR 30-59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) 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.

Tento přípravek obsahuje laktózu. Pacientům se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, vrozeným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy by tento přípravek neměl být podán.

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

Protože Prostavasín má vazodilatační vlastnosti a *in vitro* je slabým inhibitorem agregace trombocytů, je nutná opatrnost u pacientů současně léčenými jinými vazodilatačními přípravky nebo antikoagulancii. Protože Prostavasín 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

Prostavasin se nesmí podávat ženám, které mohou otěhotnět, těhotným a kojícím. Ženy ve fertilním věku mají být poučeny o tom, že mají během léčby alprostadilem používat účinnou antikoncepci. 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 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: gastrointestinální reakce (nauzea, zvracení), akcelerační vlastnosti alprostadilu (průjem, nauzea, zvracení)

není známo: gastrointestinální krvácení. \*

##### *Poruchy jater a žlučových cest*

vzácné: abnormality jaterních enzymů.

##### *Poruchy kůže a podkožní tkáň*

časté: zarudnutí, otok, 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, bolest hlavy, po intraarteriálním podání: pocit tepla, pocit otoku, lokalizovaný otok, parestezie

méně časté: po intravenózním podání: pocit tepla, pocit otoku, lokalizovaný otok, parestezie

velmi vzácné: anafylaxe/anafylaktoidní reakce

není známo (z dostupných údajů nelze určit): flebitida v místě injekce, trombóza v místě zavedení katetru, lokalizované krvácení.

\*Všimněte si prosím změny v informacích o léčivém přípravku.

#### 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**

Předávkování Prostavasinem může v důsledku vazodilatačního účinku alprostadilu způsobit snížení krevního tlaku a reflexní tachykardii. Dále se může objevit vazovagální synkopa s bledostí, pocením, nauzeou a zvracením, ischemií myokardu a selháním srdce.

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

V případě předávkování s lokálními příznaky musí být infuze zpomalena. Pokud dojde k poklesu krevního tlaku, držíme nohy ležícího pacienta ve zvýšené poloze. V případě závažných kardiovaskulárních příhod (např. ischemie myokardu a srdeční selhání) je třeba infuzi ihned přerušit. Pokud příznaky přetrvávají, je třeba provést vyšetření/funkční testy srdce a zahájit příslušnou léčbu. Pokud je to nezbytné, je nutno zahájit záchrannou 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 Prostavasinu, je vazodilatans zvyšující krevní průtok tím, že relaxuje arterioly a prekapilární sfinktery.

#### **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Komplex alprostadilu (PGE1) a alfadexu ( $\alpha$ -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  $\mu$ g alprostadilu plazmatické koncentrace PGE1 rychle narůstají na plateau koncentraci asi 6 pg/ml, po

ukončení infuze Prostavasínu se plazmatické koncentrace PGE1 vrací během několika minut k výchozím hodnotám. Bylo zjištěno, že nárůst PGE1 v plazmě je úměrný podané dávce (rychlost infuze: 30 µg/2h, 60 µg/2h, 120 µg/2h).

#### 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 µg 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.

### **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 LD<sub>50</sub> 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 dávek 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**

Neuplatňují 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 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 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**

UCB Pharma GmbH  
Alfred-Nobel-Strasse 10  
40 789 Monheim  
Německo

## **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**

8. 8. 2018