

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Alprostapint 20 µg/ml
koncentrát na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Liečivo: alprostadil 20 µg v 1 ml
Pomocná látka so známym účinkom: bezvodý etanol 788 mg/ml

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Koncentrát na infúzny roztok
Číry bezfarebný roztok

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba periférneho arteriálneho ochorenia podľa Fontaina (štádium III a IV), ak liečba za účelom rozšírenia cievneho prievitu nie je možná alebo nie je účinná.

Alprostapint 20 µg/ml je určený pre dospelých.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Intravenózna liečba:

Na základe doteraz získaných skúseností je možné intravenóznou liečbu uskutočniť podľa nasledujúcej schémy:

Obsah 2 ampuliek, každá s obsahom 1 ml Alprostapintu 20 µg/ml (40 µg alprostadilu) sa rozpustí v 50 - 250 ml izotonického roztoku chloridu sodného, aby sa získal číry, bezfarebný infúzny roztok, ktorý sa podáva intravenóznou infúziou počas 2 hodín (=333 ng/min.: pri rýchlosti infúzie 0,4 - 2 ml/min, objem 50 ml sa má podávať pomocou infúznej pumpy). Táto dávka sa podáva do žily jedenkrát denne alebo v prípade vážnych klinických príznakov dvakrát denne.

Alternatívna dávkovacia schéma: aplikácia jednej infúzie jedenkrát denne pripravenej z 3 ampuliek Alprostapintu 20 µg/ml (60 µg alprostadilu) rozpustených v 50 - 250 ml izotonického roztoku chloridu sodného počas 3 hodín (= 333 ng/min.: pri rýchlosti infúzie 0,3 - 1,4 ml/min; objem 50 ml sa má podávať pomocou infúznej pumpy).

Pacienti s poruchou funkcie obličiek:

U pacientov s poruchou funkcie obličiek (hodnoty kreatinínu >132,6 µmol/l, GFR < 90 ml/min) sa má liečba začínať 1 ampulkou Alprostapintu 20 µg/ml (20 µg alprostadilu) dvakrát denne počas 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 poruchou funkcie obličiek a u pacientov s ochorením srdca sa má infúzia podať intravenózne prostredníctvom infúznej pumpy a nesmie presiahnuť 50 - 100 ml denne.

Starší pacienti:

U pacientov nad 65 rokov sa liečba podáva podľa základnej dávkovacej schémy: obsah 2 ampuliek - každá s obsahom 1 ml Alprostapintu 20 µg/ml (40 µg alprostadilu) sa rozpustí v 50 - 250 ml izotonického roztoku chloridu sodného, aby vznikol číry a bezfarebný infúzny roztok, ktorý sa podáva vo forme intravenózne infúzie počas 2 hodín (= 333 ng/min.: pri rýchlosti infúzie 0,4 - 2 ml/min; objem 50 ml sa má podať prostredníctvom infúznej pumpy).

Táto dávka sa podáva intravenózne jedenkrát denne a v prípade vážnych klinických príznakov dvakrát denne.

Alternatívne sa podáva i.v. jedna infúzia jedenkrát denne pripravená z 3 ampuliek Alprostapintu 20 µg/ml (60 µg alprostadilu) rozpustených v 50 - 250 ml izotonickom roztoku chloridu sodného v priebehu 3 hodín (= 333 ng/min.: pri rýchlosti infúzie 0,3 - 1,4 ml/min; objem 50 ml sa má podať prostredníctvom infúznej pumpy).

Pacienti s poruchou funkcie pečene:

Liečba je kontraindikovaná u pacientov s príznakmi akútnej poruchy funkcie pečene alebo so známou ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.3).

Pediatrická populácia

Alprostapint 20 µg/ml je kontraindikovaný u detí a dospievajúcich.

Spôsob podávania

Na intravenózne podanie (infúziou) po nariadení pomocou vhodného roztoku, (pozri časť 6.6).

Pokyny na podávanie

Izotonický roztok chloridu sodného je vhodným základom pre intravenóznú infúziu. Nakoľko porovnávacie štúdie s inými infúznymi roztokmi alebo inými liekmi sa neuskutočnili, do infúzneho roztoku sa nesmú pridávať iné lieky (pozri časť 6.2.).

Ak sa majú súčasne podať aj ďalšie lieky, je potrebné zvoliť na zavedenie do žily iné miesto. Ak to nie je možné, musí sa vopred overiť kompatibilita súčasne podávaných liekov.

Roztok pripravený na použitie má trvanlivosť 24 hodín pri uchovávaní v chladničke (2 °C - 8 °C) a nesmie byť vystavený svetlu. Roztoky staršie ako 24 hodín sa musia zlikvidovať.

Dĺžka liečby:

Po 3 týždňoch liečby Alprostapintom 20 µg/ml je potrebné rozhodnúť, či ďalšia liečba bude klinickým prínosom. Pokiaľ nebol dosiahnutý terapeutický výsledok, má byť liečba ukončená. Celková dĺžka liečby nemá presiahnuť 4 týždne.

4.3 Kontraindikácie

- precitlivosť na alprostadil alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1,
- porucha funkcie srdca, ako je srdcové zlyhanie New York Heart Association (NYHA) trieda III a IV, hemodynamicky významná arytmia, nedostatočne kontrolované ochorenie koronárnych ciev, mitrálna a/alebo aortálna stenóza a/alebo insuficiencia aortálnej chlopne. Infarkt myokardu v anamnéze za posledných 6 mesiacov.
- pacienti s podozrením na edém pľúc alebo pacienti so srdcovým zlyhávaním s edémom pľúc v anamnéze, zisteným na základe klinického alebo rádiografického vyšetrenia,
- ťažké chronické obštrukčné ochorenie pľúc (CHOCHP) alebo pľúcne venookluzívne ochorenie (PVOD),
- diseminovaná pľúcna infiltrácia,
- cievna mozgová príhoda v anamnéze v priebehu posledných 6 mesiacov,
- závažná hypotenzia,

- pacienti s poruchou funkcie obličiek (oligoanúria),
- pacienti s príznakmi akútnej poruchy funkcie pečene (zvýšená hladina transaminázy alebo gamaglutamyltransferázy) alebo so známou ťažkou poruchou funkcie pečene (vrátane tejto poruchy v anamnéze),
- sklon ku krvácaniu u pacientov s akútnym erozívnym alebo žalúdočným krvácaním a/alebo dvanástnikovým vredom, s polytraumami,
- gravidné ženy,
- dojčiace matky,
- popôrodná fáza,
- pediatrická populácia,
- pacienti s povinnou abstinenciou alkoholu,
- všeobecne kontraindikovaná infúzna liečba (napr. pri kongestívnom zlyhávaní srdca, pri pľúcnom alebo mozgovom edéme a hyperhydratácii).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

U pacientov s poruchou funkcie srdca, so súbežnou antihypertenznou liečbou alebo s ischemickou chorobou srdca, majú byť počas liečby a jeden deň po liečbe Alprostadintom, starostlivo monitorované kardiovaskulárne funkcie.

Pacienti, ktorí dostávajú alprostadil, majú byť počas podávania každej dávky starostlivo sledovaní. Majú sa vykonávať časté kontroly kardiovaskulárnych funkcií, vrátane monitorovania krvného tlaku, srdcovej frekvencie a v prípade potreby sledovanie telesnej hmotnosti a rovnováhy tekutín. Aby sa zabránilo príznakom hyperhydratácie, nesmie objem infúzie alprostadilu presiahnuť 50 -100 ml/deň (podaný infúznou pumpou) a čas na podanie infúzie sa má dodržať presne tak, ako je uvedené v časti 4.2.

Pred prepustením musí mať pacient stabilizovaný kardiovaskulárny stav.

Pacienti s periférnymi opuchmi alebo s poruchou funkcie obličiek majú byť starostlivo sledovaní (napr. rovnováha tekutín a funkčné vyšetrenie obličiek).

Alprostadil môžu podávať iba lekári, ktorí majú skúsenosti s liečbou okluzívnych ochorení periférnych ciev dolných končatín a ktorí sú oboznámení s monitorovaním kardiovaskulárnych funkcií a majú k dispozícii príslušné vybavenie. Alprostadil sa nesmie podávať bolusovou injekciou, neriedený. Alprostadil sa nesmie podávať ženám, ktoré môžu otehotnieť.

V prípade predávkovania Alprostadilom môže nasledovať zvýšený výskyt nežiaducich účinkov - v dôsledku vazodilatačného účinku - môže vzniknúť hypotenzia a reflexná tachykardia. Ak sa vyskytnú príznaky predávkovania, dávka Alprostadilu sa má znížiť alebo sa má liečba ukončiť.

Liečba predávkovania je symptomatická a väčšinou nie je potrebná, pretože alprostadil sa rýchlo metabolizuje.

Aj keď na základe doterajších skúseností nie sú k dispozícii žiadne údaje o významných negatívnych účinkoch, alprostadil má sa podávať len pod prísny lekársky dohľadom v nasledovných prípadoch:

- ťažká nedostatočnosť funkcie obličiek,
- nekontrolovaný diabetes mellitus,
- závažná cerebrálna insuficiencia,
- trombocytóza (množstvo trombocytov > 400 000/mikroliter),
- periférna polyneuropatia,
- cholelitiáza v anamnéze,
- žalúdočný vred alebo vredová choroba v anamnéze,
- glaukóm,
- epilepsia.

Podávanie alprostadilu v pred- a pooperačnej fáze, resp. počas operácie vyžaduje zvláštnu starostlivosť.

Tento liek obsahuje až 2 400 mg etanolu (alkohol) v maximálnej dávke (3 ampulky). Dávka troch ampuliek tohto lieku podávaná dospelému s hmotnosťou 70 kg vedie k expozícii 34 mg/kg etanolom a môže spôsobiť zvýšenie koncentrácie alkoholu v krvi (blood alcohol concentration, BAC) o približne o

5,8 mg/100 ml. Pre porovnanie, u dospelého, ktorý vypil pohár vína alebo 500 ml piva bude BAC pravdepodobne okolo 50 mg/100 ml.

Súbežné podávanie s liekmi obsahujúcimi napr. propylénglykol alebo etanol môže viesť k hromadeniu etanolu a vyvolaniu nežiaducich účinkov.

Keďže sa tento liek zvyčajne podáva pomaly počas 2-3 hodín, účinky alkoholu môžu byť znížené.

4.5 Liekové a iné interakcie

Nakoľko má alprostadil vazodilatačné vlastnosti a je *in vitro* slabým inhibítorom agregácie trombocytov, je potrebná opatrnosť u pacientov, ktorí súbežne užívajú iné vazodilanciá a antikoagulaanciá. Antikoagulačný účinok alprostadilu môže zvýšiť účinok inhibítorov agregácie trombocytov a fibrinolytík.

Vzhľadom na potenciálne zvýšenie vazodilatačných účinkov, súčasné podávanie iných vazodilancií sa môže uskutočniť len s intenzívnou kontrolou kardiovaskulárnych funkcií. Keďže alprostadil môže zvýšiť účinok akýchkoľvek liekov na zníženie krvného tlaku (napr. antihypertenzív, vazodilancií), u pacientov, ktorí užívajú tieto lieky, sa musí dôsledne sledovať krvný tlak.

Účinok liekov používaných na liečbu ischemickej choroby srdca je zosilnený.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Alprostadil sa nesmie podávať ženám vo fertilnom veku, tehotným ženám alebo dojčiacim matkám. Alprostadil je kontraindikovaný počas gravidity (pozri časť 4.3). Ženám vo fertilnom veku, ktoré budú dostávať alprostadil, sa má odporučiť, aby počas liečby používali účinnú antikoncepciu.

Dojčenie

Alprostadil je počas laktácie kontraindikovaný (pozri časť 4.3).

Fertilita

Uskutočnili sa predklinické štúdie fertility. Pri odporúčanej klinickej dávke alprostadilu sa neočakáva žiadny účinok na fertilitu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Alprostadil môže spôsobiť pokles systolického krvného tlaku, a preto má mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacienti majú byť na túto skutočnosť upozornení a majú byť poučení, že je potrebná zvýšená opatrnosť pri vedení vozidiel a obsluhu strojov.

4.8 Nežiaduce účinky

Nežiaduce účinky sú stanovené 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 (nemožno odhadnúť z dostupných údajov)

Počas podávania alprostadilu sa môžu pozorovať nasledovné vedľajšie účinky:

Poruchy krvi a lymfatického systému

Menej časté: reverzibilná zmena laboratórnych ukazovateľov, zvýšený CRP (C-reaktívny proteín)

Zriedkavé: leukopénia, leukocytóza, zvýšenie trombocytov, trombocytópénia

Poruchy nervového systému

Časté: bolesť hlavy

Menej časté: závraty, celková slabosť, únava

Zriedkavé: stavy zmätenosti, kŕče, záchvaty kŕčov mozgového pôvodu

Neznáme: mozgová cievna príhoda

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Menej časté: zmeny krvného tlaku (hlavne hypotenzia), tachykardia, angína pectoris, búšenie srdca

Zriedkavé: arytmia, biventrikulárne srdcové zlyhanie

Neznáme: infarkt myokardu

Poruchy dýchacieho systému, hrudníka a mediastína

Zriedkavé: (akútne) pľúcny edém, bradypnoe, hyperkapnia

Neznáme: dyspnoe

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Menej časté: gastrointestinálne reakcie (napr. vracanie, nauzea, hnačka, bolesť brucha, anorexia)

Neznáme: gastrointestinálna hemorágia

Poruchy pečene a žlčových ciest

Zriedkavé: abnormality pečeňových transamináz

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Časté: sčervenanie, opuch, návaly horúčavy

Zriedkavé: alergické reakcie (napr. kožná hypersenzitivita ako vyrážka, svrbenie, ťažkosti s kĺbmi, febrilné reakcie, pocit horúčavy, zimnica, potenie).

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivových tkanív

Menej časté: artralgia

Veľmi zriedkavé: reverzibilná hyperostóza dlhých kostí po viac ako 2 - 4 týždňovej liečbe.

Celkové poruchy a reakcie v mieste aplikácie

Časté: bolesť

Menej časté: pocit tepla, pocit opuchu, lokálny opuch v mieste podania infúzie alebo na príslušnej končatine, parestézia. Tieto nežiaduce účinky sú väčšinou reverzibilné a môžu sa zmierniť redukciou dávky.

Veľmi zriedkavé: anafylaxia/anafylaktoidné reakcie.

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 alprostadilom môže dôjsť k zvýšenému výskytu nežiaducich účinkov a môže sa vyskytnúť pokles krvného tlaku s tachykardiou.

Ďalej sa môžu pozorovať príznaky: vazovagálna synkopa s kožnou bledosťou, potením, nauzeou a vracaním.

Lokálne príznaky môžu byť bolesť, opuch a sčervenanie v okolí žily, do ktorej je zavedená infúzia.

Liečba

Ak sa objavia príznaky predávkovania, infúzia sa musí redukovať alebo okamžite ukončiť.

Liečba predávkovania je symptomatická a zvyčajne nie je potrebná, nakoľko alprostadil sa rýchlo metabolizuje.

V prípade vzniku hypotenzie sa majú ležiacemu pacientovi udržiavať dolné končatiny vo zvýšenej polohe. Ak príznaky pretrvávajú, má sa vykonať kardiovaskulárne vyšetrenie. Ak je to potrebné, majú sa podať sympatomimetiká.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: kardiaká, prostaglandíny

ATC kód: C01EA01

Mechanizmus účinku

Alprostadil, prostaglandín E₁, stimuluje prekrvenie ischemickej končatiny relaxáciou arteriol a prekapilárnych sfinkterov. Tým sa zlepšujú prietokové vlastnosti krvi, zvyšuje sa flexibilita erytrocytov a dochádza k inhibícii ich agregácie. Táto aktivácia trombocytov je efektívne inhibovaná ich agregáciou, deformovateľnosťou a sekréciou substancií z granúl týchto buniek. Súčasne sa zvyšuje fibrinolytická aktivita, ktorá je dôsledkom stimulácie plazmínogénového aktivátora.

Alprostadil inhibuje syntézu cholesterolu v závislosti od dávky a vyvoláva zníženie aktivity LDL receptora, redukuje bunkovú absorpciu cholesterolu. Alprostadil zvyšuje prívod kyslíka a glukózy a umožňuje zlepšené využívanie týchto látok v ischemických tkanivách.

Infúzia Alprostadintu pri okluzívnej chorobe periférnych tepien vedie k oslabeniu alebo k úplnej úľave od pokojových bolestí a tiež k čiastočnému alebo úplnému zahojeniu ischemických ulcerácií. Priaznivý stav, ktorý bol dosiahnutý v priebehu liečby pretrváva až do 1 roka po ukončení liečby.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Biotransformácia

Alprostadil má veľmi krátky eliminačný polčas *in vivo* (približne 30 sekúnd).

Asi 80 % systémovo cirkulujúceho alprostadilu sa metabolizuje pri prvom prechode pľúcami (predovšetkým β a ω -oxidáciou).

Eliminácia

Eliminačný polčas je 1,6 hodín.

Metabolity sa vylučujú prevažne obličkami (64 - 73 % za 24 hodín). 15 % sa vylúči stolicou.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Príslušné skúšky na genotoxicitu nepreukázali mutagénny potenciál alprostadilu.

Štúdie karcinogenity sa neuskutočnili z dôvodu terapeutickej dĺžky užívania, ako aj výsledkov štúdií chronickej toxicity a skúšok týkajúcich sa mutagenity.

Predklinické údaje nepreukázali žiadny teratogénny potenciál alprostadilu.

Alprostadil nemá vplyv na fertilitu a postnatálny vývoj.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

bezvodý etanol, 788 mg/ml

kyselina jablčná

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

Roztok pripravený na infúziu je stabilný počas 24 hodín, ak sa uchováva v chladničke (pri 2 °C - 8 °C) a je chránený pred svetlom. Po uplynutí tejto doby sa musí roztok zneškodniť.

Fyzikálna a chemická stabilita nariadeného roztoku bola potvrdená počas 24 hodín pri teplote 2 °C – 8 °C.

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek podať okamžite po prvom otvorení a nariadení. Ak sa pripravený infúzny roztok nespotrebuje ihneď, za čas a podmienky jeho uchovávania je zodpovedný používateľ. Čas uchovávania nemá presiahnuť 24 hodín pri teplote 2 °C - 8 °C, pokiaľ riedenie neprebehlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v chladničke (pri teplote 2 °C - 8 °C). Uchovávajúte v papierovej škatuli na ochranu pred svetlom.

Podmienky uchovávania zriedeného lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Hnedá sklenená ampulka (hydrolytická trieda I).

Veľkosť balenia: 5 ampuliek s obsahom 1 ml.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

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

1 - 2 ampulky Alprostapintu (= 1 - 2 ml), resp. 3 ampulky (3 ml) sa zriedia s 50 - 250 ml izotonického roztoku chloridu sodného za aseptických podmienok, aby sa získal číry bezfarebný roztok.

Tento roztok pripravený na podanie obsahuje 20 - 40 (resp. 60) mikrogramov alprostadilu.

Infúzny roztok sa má pripraviť bezprostredne pred podaním.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Gebro Pharma GmbH.

Bahnhofbichl 13

A-6391 Fieberbrunn

Rakúsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

83/0213/01-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE / PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 27.6.2001

Dátum posledného predĺženia: 4.6.2008

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Marec 2023