

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Prostavasin 60, 60 mikrogramów, proszek do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ampulka (49,5 mg proszku) zawiera 60 µg *Alprostadium* (alprostadylu)
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji
Liofilizowany proszek koloru białego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Przewlekła choroba zarostowa tętnic obwodowych w III i IV stadium (wg klasyfikacji Fontaine'a) u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do rewaskularyzacji, lub u których rewaskularyzacja zakończyła się niepowodzeniem.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie u dorosłych

Zgodnie z aktualną wiedzą, produkt Prostavasin 60 podaje się w następujący sposób:
Należy rozpuścić zawartość 1 ampułki produktu Prostavasin 60 (60 µg alprostadylu) w 50-250 ml 0,9% roztworu chlorku sodu i podawać powstały w ten sposób roztwór w infuzji dożylniej raz na dobę, przez okres 2 godzin.

Roztwory produktu należy przygotowywać bezpośrednio przed podaniem.
Ampułki są fabrycznie nadpiłowane (poniżej niebieskiego punktu) i nie wymagają dodatkowego piłowania. Ampułki należy otwierać w zwykły sposób.

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (stężenie kreatyniny > 1,5 mg/dl) leczenie należy rozpoczynać od podawania 20 µg alprostadylu w dwugodzinnej infuzji dożylniej. Dawkę 20 µg alprostadylu podawać dwa razy na dobę. W zależności od obrazu klinicznego, dawkę produktu można zwiększyć w ciągu 2-3 dni do dawek zalecanych u pacjentów z prawidłową czynnością nerek.

U pacjentów z niewydolnością nerek, a także u pacjentów z niewydolnością układu sercowo-naczyniowego, należy zmniejszyć objętość wlewu przez ograniczenie objętości płynów podawanych łącznie z produktem Prostavasin 60 do 50-100 ml/dobę, a roztwór produktu podawać dożylnie za pomocą pompy infuzyjnej.

Dzieci:

Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu u dzieci.

Czas trwania leczenia

Po 3 tygodniach stosowania produktu Prostavasin 60 należy ocenić skuteczność leczenia. Jeżeli w tym czasie nie uzyska się korzystnego efektu leczniczego, należy zaprzestać dalszego podawania produktu. Całkowity czas stosowania produktu nie powinien być dłuższy niż 4 tygodnie.

4.3 Przeciwwskazania

Produkt leczniczy Prostavasin 60 jest przeciwwskazany u pacjentów:

- z nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- z niewydolnością serca (III i IV klasa wg NYHA);
- z arytmia wpływającą na hemodynamikę;
- z niestabilną chorobą niedokrwienną serca;
- ze zwężeniem i (lub) niedomykalnością zastawki mitralnej i (lub) aortalnej;
- przez okres 6 miesięcy po przebytych zawale mięśnia sercowego;
- z ostrym obrzękiem płuc lub u osób z niewydolnością serca, u których w przeszłości wystąpił obrzęk płuc;
- z ciężką przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) lub żylną-okluzyjną chorobą płuc;
- z rozsianymi naciekami w płucach;
- ze skłonnością do krwawień (np.: u osób ze współistniejącą chorobą wrzodową żołądka i (lub) dwunastnicy);
- w ciąży i okresie karmienia piersią.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Podczas każdego wlewu pacjenci leczeni produktem Prostavasin 60 muszą pozostawać pod ścisłym nadzorem. Należy monitorować wydolność układu krążenia (w tym: ciśnienie tętnicze i częstość akcji serca, bilans płynów). W celu uniknięcia przewodnienia, należy ściśle przestrzegać zaleceń zawartych w punkcie 4.2.

Po zakończonym leczeniu, przed wypisaniem pacjenta ze szpitala należy potwierdzić wydolność układu sercowo-naczyniowego.

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek leczonych produktem Prostavasin 60 należy szczegółowo kontrolować czynność nerek i układu krążenia (np.: bilans płynów, badania wydolności nerek).

Produkt Prostavasin 60 powinien być podawany wyłącznie przez lekarzy doświadczonych w leczeniu pacjentów z chorobami zarostowymi tętnic obwodowych, w ośrodkach stosujących odpowiednie metody ciągłego monitorowania czynności układu sercowo-naczyniowego oraz dysponujących odpowiednim wyposażeniem.

Alprostadylu nie wolno stosować u kobiet, które mogą zajść w ciążę.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Alprostadyl ma właściwości rozszerzania naczyń. Może nasilić działanie leków obniżających ciśnienie tętnicze krwi, w tym także stosowanych w leczeniu choroby niedokrwiennej serca. Produkt Prostavasin 60 można stosować równocześnie z lekami obniżającymi ciśnienie krwi jedynie pod kontrolą ciśnienia tętniczego.

Alprostadyl jest *in vitro* słabym inhibitorem agregacji płytek. Równoczesne stosowanie produktu Prostavasin 60 i leków przeciwzakrzepowych lub hamujących agregację płytek może zwiększyć skłonność do krwawień.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Prostavasin 60 jest bezwzględnie przeciwwskazany w ciąży, w przypadku planowania ciąży i podczas karmienia piersią (patrz też punkt 4.3 i 5.3).

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne metody antykoncepcji podczas leczenia.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Alprostadyl może wywierać umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane przedstawiono uwzględniając klasyfikację układów i narządów oraz następujące częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$, $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$, w tym pojedyncze przypadki), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Podczas leczenia alprostadylem mogą wystąpić następujące działania niepożądane:

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Rzadko: małopłytkowość, leukopenia, leukocytoza.

Zaburzenia układu nerwowego

Często: ból głowy.

Rzadko: stany splątania, drgawki pochodzenia mózgowego.

Częstość nieznana: udar naczyniowy mózgu.

Zaburzenia serca

Niezbyt często: zmniejszenie ciśnienia skurczowego krwi, tachykardia, dusznica bolesna.

Rzadko: arytmia, dwukomorowa niewydolność serca.

Częstość nieznana: zawał mięśnia sercowego.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Rzadko: obrzęk płuc.

Częstość nieznana: duszność.

Zaburzenia żołądka i jelit

Niezbyt często: reakcje żołądkowo-jelitowe (nudności, wymioty), zwiększenie perystaltyki przewodu pokarmowego (biegunka, nudności, wymioty).

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Rzadko: zaburzenia aktywności enzymów wątrobowych.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: zaczerwienienie, obrzęk, nagłe zaczerwienienie twarzy z uderzeniami gorąca.

Niezbyt często: reakcje alergiczne (nadwrażliwość skórna np.: wysypka, uczucie bólu w stawach, reakcje gorączkowe, nasilone pocenie, dreszcze).

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: ból; po podaniu dotętniczym: uczucie ciepła, wrażenie opuchnięcia, miejscowy obrzęk, parestezje.

Niezbyt często: po podaniu dożylnym: uczucie ciepła, wrażenie opuchnięcia, miejscowy obrzęk, parestezje.

Bardzo rzadko: reakcje anafilaktyczne lub rzekomoanafilaktyczne.

Nieznana: zapalenie żyły w miejscu podania

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za

pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów
Lecniczych Urzędu Rejestracji Produktów Lekowych, Wyrobów Medycznych i Produktów
Biobójczych {aktualny adres, nr telefonu i faksu ww. Departamentu} e-mail: adr@urpl.gov.pl.

4.9 Przedawkowanie

Po przedawkowaniu alprostadyłu może dojść do spadku ciśnienia tętniczego krwi z tachykardią. Ponadto mogą wystąpić reakcje związane z pobudzeniem nerwu błędnego: omdlenie z błądzącością powłok, nadmiernym poceniem, nudnościami i wymiotami. Miejscowo może wystąpić ból, obrzęk i zaczerwienie wzdłuż przebiegu żyły, do której podano produkt leczniczy we wlewie.

W razie wystąpienia objawów wskazujących na przedawkowanie alprostadyłu, należy natychmiast zmniejszyć prędkość podawania produktu lub przerwać podawanie. W przypadku niedociśnienia należy położyć chorego z uniesionymi nogami. Jeśli objawy przedawkowania utrzymują się, należy ocenić wydolność serca i rozważyć podanie leków o działaniu sympatykomimetycznym.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki stosowane w chorobach serca, prostaglandyny
Kod ATC: C01 EA01

Produkt Prostavasín 60 zawiera substancję czynną alprostadyl, związaną w postaci klatratu z α -cyklodekstryną. Alprostadyl zwiększa przepływ krwi w wyniku działania rozkurczającego tętnice i zwieracze przedwłosniczkowe.

Alprostadyl poprawia zaburzone mikrokążenie krwi.

Po dożylnym wlewie alprostadyłu zdrowym ochotnikom oraz osobom chorym, obserwowano zwiększenie odkształcalności erytrocytów oraz zmniejszenie ich agregacji.

In vitro alprostadyl jest inhibitorem aktywacji płytek u zwierząt różnych gatunków.

Obserwuje się zahamowanie zmian kształtu płytek, ich agregacji, uwalniania zawartości ziarnistości oraz tworzenia tromboksanu (substancji pobudzającej agregację płytek). W badaniach na modelach zwierzęcych, alprostadyl hamuje również tworzenie zakrzepu *in vivo*.

Alprostadyl w małych, nanomolarnych stężeniach, w warunkach *in vivo*, hamuje stymulowaną proliferację komórek mięśniówki gładkiej naczyń. W dawkach terapeutycznych alprostadyl zmniejsza eksperymentalnie wywołaną aktywność mitotyczną komórek mięśniówki gładkiej naczyń królika, a w naczyniach obwodowych człowieka zmniejsza liczbę aktywowanych komórek mięśniówki gładkiej naczyń.

Ponadto, alprostadyl, w sposób zależny od stężenia, hamuje syntezę cholesterolu w izolowanych monocytach ludzkich. Wykazano, że lek zmniejsza wychwyt cholesterolu przez zmienioną miażdżycowo ścianę naczyń królika oraz zwiększa aktywność receptorów LDL w wątrobie szczurów, świń i ludzi.

Wykazano, że alprostadyl poprawia metabolizm komórkowy dzięki zwiększeniu dostarczania i wykorzystania tlenu i glukozy w niedokrwionych tkankach.

Zarówno w warunkach *in vivo* jak i *in vitro* hamuje aktywację neutrofilów, prowadząc do zmniejszenia uwalniania toksycznych metabolitów. W ten sposób alprostadyl przeciwdziała jednemu z mechanizmów powodujących uszkodzenie tkanek w procesie zapalnym oraz prawdopodobnie w niedokrwieniu.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po sporządzeniu roztworu, alprostadyl (PGE_1) jest uwalniany z połączenia z α -cyklodekstryną. Po podaniu, oba składniki pozostają niezależne.

U zdrowych ochotników średnie stężenie endogennej PGE_1 w osoczu mierzone podczas dwugodzinnego, dożylnego wlewu placebo i po jego zakończeniu wynosiło 1-2 pg/ml. Podczas dwugodzinnego, dożylnego wlewu 60 μg alprostadylu, osoczowe stężenie PGE_1 zwiększało się gwałtownie, osiągając *plateau* - 6 pg/ml, a po zakończeniu wlewu, stężenie PGE_1 w osoczu wracało do wartości wyjściowych w ciągu kilku minut. Wzrost stężenia w osoczu był proporcjonalny do wielkości podanej dawki (oceniano dawki: 30 $\mu\text{g}/2\text{ h}$, 60 $\mu\text{g}/2\text{ h}$, 120 $\mu\text{g}/2\text{ h}$).

Około 90% osoczowej PGE_1 jest związane z białkami osocza.

Metabolizm

Enzymatyczne utlenienie grupy hydroksylowej przy C 15 i zredukowanie podwójnego wiązania C 13, 14 prowadzą do powstania głównych metabolitów: 15-keto- PGE_1 , PGE_0 (13,14-dihydro- PGE_1) i 15-keto- PGE_0 . W ludzkim osoczu można wykryć jedynie PGE_0 i 15-keto- PGE_0 . Siła działania PGE_0 jest zbliżona do PGE_1 w zakresie większości ocenianych parametrów, odmiennie od 15-keto-metabolitów, które charakteryzuje mniejsza aktywność farmakologiczna od związku macierzystego.

Średnie stężenie PGE_0 w osoczu, mierzone u zdrowych ochotników podczas dwugodzinnego, dożylnego wlewu placebo i po jego zakończeniu wynosiło około 1 pg/ml. Podczas dwugodzinnego, dożylnego wlewu 60 μg alprostadylu, obserwowano wzrost osoczowego stężenia PGE_0 do 13 pg/ml.

Eliminacja

Po dalszym rozpadzie głównych metabolitów w procesach beta-oksydacji i omega-oksydacji, bardziej polarne metabolity są wydalone w ciągu 72 godzin, głównie z moczem (88%) oraz z kałem (12%). W ciągu 24 godzin od podania 92% leku ulega wydaleni.

W moczu nie znaleziono niezmiennego PGE_1 . Nie ma także dowodów na to, że alprostadyl lub jego metabolity są gromadzone w tkankach.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksykologia

Toksyczność po podaniu jednokrotnym:

Po pojedynczym, dożylnym lub dotętniczym, szybkim wlewie alprostadylu przybliżona dawka śmiertelna LD_{50} (mediana) u myszy i szczurów wynosiła około 20 mg/kg mc. a u psów - 15 mg/kg mc. Przejawami toksyczności alprostadylu były zwolnienie oddechu, zaczerwienienie i biegunka.

Toksyczność po podaniu wielokrotnym:

Przeprowadzono badania u szczurów i psów z wielokrotnym podawaniem alprostadylu dotętniczo, dożylnie i dootrzewnowo przez okres do 6 miesięcy.

Po codziennym podawaniu szczurom alprostadylu w dożylnym, szybkim wlewie, przez okres 3 miesięcy pierwsze objawy toksyczności pojawiły się po dawkach rzędu 60 $\mu\text{g}/\text{kg mc.}/\text{dobę}$.

Po codziennym podawaniu szczurom alprostadylu w dawkach 50-100 $\mu\text{g}/\text{kg mc.}/\text{dobę}$, dootrzewnowo, przez okres 6 miesięcy, nie wystąpiły żadne reakcje toksyczności. Po bardzo toksycznych dawkach (np.: 6000 μg alprostadylu/kg mc.) narządami najbardziej narażonymi na szkodliwy wpływ alprostadylu były jądra i nerki.

Po codziennym podawaniu psom alprostadylu w dawkach 3,6-36 $\mu\text{g}/\text{kg mc.}/\text{dobę}$ w 6-godzinnych wlewach dotętniczych, przez okres 30 dni nie obserwowano objawów toksyczności. Żadnych objawów toksyczności nie obserwowano również po codziennym podawaniu psom alprostadylu w dawkach 15-45 $\mu\text{g}/\text{kg mc.}/\text{dobę}$ w 2-godzinnych wlewach

dożylnych, przez okres 6 miesięcy. Po dawkach równych 45 µg alprostadyłu/kg mc./dobę lub większych nie można wykluczyć wpływu alprostadyłu na jądra (możliwy ogniskowy zanik). Alprostadył stosowany zgodnie ze wskazaniami ma szeroki zakres terapeutyczny, a jego wpływ na jądra jest mało prawdopodobny.

Działanie mutagenne i rakotwórcze:

Żadne z kilku przeprowadzonych badań mutagenności nie ujawniło działania mutagennego alprostadyłu ani α -cyklodekstryny. W związku z wynikami badań przewlekłej toksyczności i mutagenności po podaniu w zalecanym okresie stosowania, przewidywane ryzyko działania rakotwórczego jest bardzo małe. Dlatego przeprowadzanie badań dotyczących rakotwórczości nie jest konieczne.

Wpływ na reprodukcję

Badania rozrodczości prowadzone na szczurach i królikach nie wykazały żadnego działania teratogennego alprostadyłu i α -cyklodekstryny. Śmiertelność płodów i opóźnienie rozwoju obserwowano u królików i szczurów po podaniu 5 mg alprostadyłu/kg mc./dobę. Dbowe dawki 0,2 mg alprostadyłu/kg m.c. podawane szczurom powodowały zaburzenia w zagnieżdżaniu się zarodka w macicy. Alprostadył nie wywierał wpływu na płodność i na rozwój narodzonego potomstwa.

Nie przeprowadzono badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu Prostavasin 60 u kobiet w ciąży i karmiących piersią. Ponieważ podawanie dużych dawek alprostadyłu w końcowym okresie ciąży powoduje przedwczesne skurcze macicy i może wywołać poronienie, podawanie produktu Prostavasin 60 w ostatnim trymestrze ciąży jest bezwzględnie przeciwwskazane (patrz punkt 4.3 i 4.6).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Alfadeks (α -cyklodekstryna), laktoza bezwodna.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie stwierdzono.

6.3 Okres ważności

4 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze do 25° C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

10 ampulek z bezbarwnego szkła w tekturowym pudełku.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Patrz punkt 4.2.

Ampułka zawiera biały proszek, tworzący zbitą warstwę o grubości około 3 mm. Warstwa ta może być pokruszona i (lub) popękana, co nie wpływa na jakość produktu.

Proszek rozpuszcza się natychmiast po dodaniu 0,9% roztworu chlorku sodu. Bezpośrednio po sporządzeniu, roztwór może być lekko mętny z powodu pęcherzyków związanych z porowatą strukturą substancji leczniczej. Po krótkim czasie pęcherzyki znikają pozostawiając klarowny roztwór.

Roztwór produktu leczniczego należy przygotować bezpośrednio przed podaniem.

W przypadku uszkodzenia ampułki, zawartość ulega zawilgoceniu, tworząc zbitą, wilgotną masę i zmniejszając swą objętość. W tym przypadku lek nie nadaje się do użytku!

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

UCB Pharma GmbH
Alfred - Nobel - Str. 10
40789 Monheim
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 4312

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 29 Lipiec 1999

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19 Czerwiec 2012

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO