

КРАТКА ХАРКТЕРИСТИКА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Проставазин 20 микрограма прах за инфузионен разтвор
Prostavasin 20 micrograms powder for solution for infusion

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 ампула с 48,2 mg сухо вещество съдържа 20 микрограма алпростадил (alprostadil)
(под формата на комплекс с алфадекс в съотношение 1:1)

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инфузионен разтвор.
Бял, сух прах.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на хронична оклузивна болест - III и IV стадий (класификация на Fontaine) при пациенти, които не са подходящи за реваскуларизация или при които реваскуларизацията е била неуспешна.

Не се препоръчва интравенозно приложение при хронична оклузивна болест, стадий IV.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Не се препоръчва интравенозно приложение при хронична оклузивна болест, стадий IV.

Интравенозно приложение при стадий III

Въз основа на настоящата информация, освен ако не е предписано друго, за интравенозното приложение на Проставазин е подходяща следната схема на дозиране: съдържанието на 2 ампули Проставазин сухо вещество (40 µg алпростадил) се разтваря в 50-250 ml физиологичен разтвор; полученият разтвор се влива *i.v.* в продължение на 2 часа. Дозата се прилага *i.v.* два пъти дневно.

Друга възможност е 3 ампули Проставазин (60 µg алпростадил) да се разтворят в 50-250 ml физиологичен разтвор и да се вливат *i.v.* в продължение на 2 часа, веднъж дневно.

При пациенти с бъбречна недостатъчност и сърдечно болни, които ще бъдат изложени на риск поради степента на заболяването, обемът на инфузионния разтвор трябва да се ограничи до 50-100 ml дневно и инфузиите следва да се прилагат посредством инфузионна помпа.

Интраартериално приложение при стадий III и IV

Въз основа на настоящата информация, за интраартериалното приложение на Проставазин е подходяща следната схема на дозиране: съдържанието на 1 ампула Проставазин сухо вещество (равняващо се на 20 µg алпростадил) се разтваря в 50 ml физиологичен разтвор.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Към Рег. № 20010450

Разрешение № BG (МА) МР-52355

Одобрение № 09.11.2020



Освен ако не е предписано друго, половин ампула Проставазин сухо вещество (равняващо се на 10 µg алпростадил) се прилага като интраартериална инфузия в продължение на 60-120 минути с помощта на инфузионна помпа. Ако е необходимо, особено при наличието на некрози, дозата може да бъде увеличена до една ампула Проставазин (20 µg алпростадил), докато поносимостта е удовлетворяваща. Приложението е веднъж дневно.

Ако интартериалното вливане се прилага през постоянен катетър, в зависимост от поносимостта и тежестта на заболяването, се препоръчва дозировка от 0,1-0,6 ng/kg телесно тегло за минута, посредством инфузионна помпа в продължение на 12 часа (съответно равняващо се на ¼ до 1½ ампули Проставазин 20 микрограма).

Интравенозно и интраартериално приложение

Продължителността на лечението не трябва да надвишава 3-4 седмици. Разтворът трябва да се приготвя непосредствено преди приложението.

Специални популации

Пациенти с бъбречно увреждане

Пациенти с леко ($GFR \leq 89 \text{ ml/min/1,73m}^2$) и умерено ($GFR \leq 59 \text{ ml/min/1,73m}^2$) бъбречно увреждане трябва да бъдат внимателно наблюдавани (например баланса на течности и бъбречни функционални тестове).

Педиатрична популация

Алпростадил не се препоръчва за употреба в педиатричната популация.

Жени в детородна възраст

Алпростадил не трябва да се прилага при жени, които могат да забременеят.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към алпростадил или към някое от помощните вещества на продукта;
 - Нарушение на сърдечната функция, като сърдечна недостатъчност клас III и IV по New York Heart Association (NYHA), хемодинамично зависима аритмия, коронарна болест на сърцето с лош контрол, стеноза на митралната и/или аортната клапа и/или недостатъчност. Състояние след прекаран инфаркт на миокарда през последните шест месеца;
 - Остър белодробен оток или след състояние на белодробен оток при пациенти със сърдечна недостатъчност;
 - Тежка форма на хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ) или белодробна венооклузивна болест (БВОВ);
 - Дисеминирана белодробна инфилтрация;
 - Хеморагична диатеза
- Активно или потенциално място на кървене, като остър ерозивен гастрит, активна стомашна или дуоденална язва или съмнение за интрацеребрален кръвоизлив;
- Бременни жени;
 - Кърмещи майки;
 - Случай на cerebrovascular инцидент в рамките на 6 месеца;
 - Тежка хипотония;
 - Пациенти с тежка бъбречна дисфункция (олигоанурия) ($GFR \leq 29 \text{ ml/min/1,73m}^2$);
 - Пациенти с признаци за тежко чернодробно увреждане (повишени трансаминази или гама-GT) или с установено тежко чернодробно увреждане (включително история за такова);
 - Общи противопоказания за инфузионно лечение (като застойна сърдечна недостатъчност, белодробен или мозъчен оток и хиперхидратация).



4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Пациентите, приемащи Проставазин, трябва да бъдат внимателно наблюдавани по време на приложение на всяка доза. Необходимо е да се извършват чести проверки на сърдечно-съдовата система, включително следене на кръвното налягане, сърдечната честота и баланса на течностите. За да се избегнат симптомите на хиперхидратация е необходимо инфузионния обем на Проставазин да не надвишава 50 - 100 ml/ден (инфузионна помпа) и трябва да се спазва стриктно продължителността на инфузията, както е посочено в точка 4.2. Пациентът трябва да се изпише след установяване на стабилно сърдечно-съдово състояние.

Пациенти с леко ($GFR \leq 89 \text{ ml/min/1,73m}^2$) и умерено ($GFR \leq 59 \text{ ml/min/1,73m}^2$) бъбречно увреждане трябва внимателно да бъдат наблюдавани (напр. изследвания за баланс на течностите и на бъбречната функция).

Проставазин трябва да се прилага само от лекари, които имат опит в лечението на периферна артериална оклузивна болест, компетентни са в проследяването на сърдечно-съдовите функции и разполагат с необходимите за това условия. Алпростадил не трябва да се прилага под формата на болус инжекция.

Алпростадил не трябва да се прилага на жени, които е възможно да забременеят.

Алпростадил не се препоръчва за употреба при педиатрична популация.

Алпростадил трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с анамнеза за гастроинтестинално заболяване, вкл. ерозивен гастрит; гастроинтестинално кървене и стомашна и/или дуоденална язва и анамнеза за съмнение за интрацеребрален кръвоизлив или други състояния на кървене (виж т. 4.3).

Препоръчва се повишено внимание при пациенти, подложени на терапия с други лекарствени средства, които може да повишат риска от кървене, напр. антикоагуланти или инхибитори на тромбоцитната агрегация (виж т. 4.5).

Тези пациенти трябва да бъдат внимателно мониториран за следи и симптоми на кървене.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Поради действието *in vitro* на Проставазин като слаб инхибитор на тромбоцитната агрегация, е необходимо повишено внимание при пациенти, приемащи едновременно антикоагуланти и инхибитори на тромбоцитната агрегация. Проставазин може да усилва ефекта на лекарствата, понижаващи кръвното налягане (напр. антихипертензивни лекарства, вазодилататори), затова при пациенти, приемащи такива лекарства, трябва да се извършва внимателно наблюдение на кръвното налягане.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Проставазин не трябва да се прилага на жени, които е възможно да забременеят или бременни жени. Жени с детороден потенциал, които ще приемат алпростадил, трябва да бъдат посъветвани да използват ефективни методи за контрацепция по време на лечението.

Кърмене

Проставазин не трябва да се прилага на кърмещи майки.

Фертилитет

Проведени са предклинични изпитвания за фертилитет при препоръчителната клинична дозировка за алпростадил; не се очакват ефекти върху фертилитета.



4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Алпростадил може да причини понижаване на систоличното кръвно налягане и по този начин може да повлияе в умерена степен на способността за шофиране и работа с машини. Пациентите трябва да се предупредят за тази вероятност и да бъдат уведомени, че е необходимо повишено внимание при шофиране на автомобил или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Класификацията на нежеланите реакции според честотата е: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редки ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), много редки ($< 1/10000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

При приложението на Проставазин могат да се наблюдават следните нежелани лекарствени реакции:

Нарушения на кръвта и лимфната система

Редки: тромбцитопения, левкопения, левкоцитоза

Нарушения на нервната система

Чести: главоболие

Редки: състояние на обърканост, конвулсии с церебрален произход

С неизвестна честота: цереброваскуларен инцидент

Сърдечни нарушения

Нечести: понижаване на систоличното кръвно налягане, тахикардия, ангина пекторис

Редки: аритмия, двукамерна сърдечна недостатъчност

С неизвестна честота: инфаркт на миокарда

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Редки: белодробен оток

С неизвестна честота: диспнея

Стомашно-чревни нарушения

Нечести: стомашно-чревни реакции (гадене, повръщане); стимулира перисталтиката (диария, гадене, повръщане)

С неизвестна честота: стомашно-чревен кръвоизлив

Съдови нарушения

С неизвестна честота: кръвоизлив

Хепатобилиарни нарушения

Редки: абнормни стойности на чернодробните ензими

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Чести: зачервяване, оток, зачервяване на лицето

Нечести: алергични реакции (кожна свръхчувствителност като обрив, дискомфорт в ставите, фебрилни реакции, изпотяване, студени тръпки)

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Чести: болка, главоболие, след интраартериално приложение: усещане за затопляне, усещане за подуване, локализиран оток, парестезия

Нечести: след интравенозно приложение: усещане за затопляне, усещане за подуване, локализиран оток, парестезия



Много редки: анафилактични / анафилактоидни реакции

С неизвестна честота: флебит на мястото на инжектиране, тромбоза на мястото в края на катетъра, локално кървене.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

Тел.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

В случай на предозиране на Проставазин може да настъпят следните системни симптоми: понижаване на кръвното налягане и тахикардия, вазовагален синкоп с бледност, потене, гадене и повръщане.

Локалните симптоми може да са: болка, оток, зачервяване по вената на инфузия.

В случай на предозиране, или ако се появят симптоми на предозиране, инфузията трябва да се намали или незабавно да се преустанови. В случай на хипотония, пациентът трябва да бъде поставен в легнало положение и краката му да се поставят в повдигнато положение. Ако симптомите продължават, трябва да се направат кардиологичен преглед или функционални изследвания. При необходимост, трябва да се приложи лекарство за стабилизиране на кръвообращението (напр. симпатикомиметично средство). В случай на тежки сърдечно-съдови реакции (напр. исхемия на миокарда, сърдечна недостатъчност), инфузията трябва да се спре незабавно., както и да се започне подходящо лечение и да се предприемат спешни мерки/ лечение по спешност.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: други сърдечни препарати, АТС код: C01EA01.

Механизъм на действие

Алпростадил подобрява нарушената микроциркулация на кръвта. След интравенозна инфузия при доброволци и пациенти е установено, че алпростадил увеличава деформабилитета на еритроцитите и намалява еритроцитната агрегация *ex vivo*.

In vitro, алпростадил е инхибитор на тромбоцитната активация на няколко вида.

Това включва инхибиране на промяната във формата и агрегацията на тромбоцитите, секретията на гранулираните съставки, както и освобождаване на стимулираща агрегацията тромбоксан. В животински модели, алпростадил показва намаляване на образуването на тромби *in vivo*.

Алпростадил инхибира стимулираната пролиферация на васкуларни гладкомускулни клетки (VSMC) *in vitro* в ниски наномоларни концентрации. В терапевтични дози, алпростадил отслабва експериментално увеличената митотична дейност на VSMC при зайци и намалява броя на активирани VSMC в периферните съдове на човека.



В допълнение, алпростадил инхибира синтеза на холестерол в изолирани човешки моноцити, като ефекта зависи от концентрацията. Доказано е, че алпростадил намалява отлагането на холестерол по съдовите стени при зайци с атеросклеротични лезии и повишава нивото на LDL-рецепторната активност на черния дроб на плъхове, свине и хора.

Установено е, че алпростадил подобрява клетъчния метаболизъм чрез повишаване на извличането на кислород и глюкоза и тяхното използване в исхемичните тъкани.

Алпростадил инхибира неутрофилната активност *in vitro* и *in vivo*, което води до намаляване на отделянето на токсични метаболити. По този начин се неутрализира един ключов механизъм в патологията на увреждането на тъканите при възпаление и вероятно, също и при исхемия.

Фармакодинамични ефекти

Активното вещество алпростадил увеличава притока на кръв чрез релаксация на артериите и прекапилярните сфинктери.

5.2 Фармакокинетични свойства

След разтваряне, алпростадил (PGE_1) се отдисоцира от комплекса с α -циклодекстрин, като след приложението фармакокинетиката на двете вещества е самостоятелна.

При здрави доброволци, средните плазмени концентрации на ендогенния PGE_1 , измерени по време на и 2 часа след интравенозна инфузия на плацебо са между 1-2 pg/ml. По време на 2-часова интравенозна инфузия на 60 μg алпростадил, плазмените концентрации на PGE_1 се повишават бързо до достигане на концентрация на платото от около 6 pg/ml. След спиране на инфузията с Проставазин плазмените концентрации на PGE_1 след няколко минути се връщат до началното ниво. Повишаването на плазмените PGE_1 е пропорционално на приложената доза (нива на инфузия: 30 $\mu g/2h$, 60 $\mu g/2h$, 120 $\mu g/2h$).

Разпределение

Приблизително 90% от PGE_1 открити в плазмата са свързани с протеини.

Биотрансформация

Ензимната оксидация на C 15-хидрокси-група и скъсяването на двойната връзка C 13,14 води до получаване на първичните метаболити 15-кето- PGE_1 , PGE_0 (13,14-дихидро- PGE_1) и 15-кето- PGE_0 . Само PGE_0 и 15-кето- PGE_0 са били открити в човешката плазма. За разлика от 15-кето метаболитите, които са по-малко фармакологично активни от първоначалното съединение, PGE_0 е с близка по много отношения ефективност до PGE_1 .

При здрави доброволци, средните плазмени концентрации на ендогенния PGE_0 , измерени по време на и след 2 часа след интравенозна инфузия на плацебо са приблизително 1 pg/ml. По време на 2-часова интравенозна инфузия на 60 μg алпростадил, наблюдаваните плазмените концентрации на PGE_0 са около 13 pg/ml.

Елиминиране

След последващо разпадане на първичните метаболити чрез бета и омега оксидация, полярните метаболити се екскретират предимно в урината (88%) и изпражненията (12%) за 72 часа и общата екскреция е по същество извършена (92%) 24 часа след приложението. В урината не е открит непроменен PGE_1 и няма данни за задържането в тъканите на PGE_1 или негови метаболити.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Токсичност



Остра токсичност:

След еднократно интравенозно или интраартериално болус инжектиране, приблизителната LD₅₀ (средна летална доза) при мишки и плъхове е около 20 mg алпростадил/kg телесно тегло. Приблизителната LD₅₀ при кучета е 15 mg алпростадил/kg телесно тегло. Явни признаци на токсичност са брадикардия, зачервяване на лицето и диария.

Подостра/ хронична токсичност:

Проведени са изследвания с плъхове и кучета с многократни *i.a.*, *i.v.* и *i.p.* приложения за период до 6 месеца.

Ежедневното *i.v.* болус инжектиране на плъхове за 3 месеца води до първите признаци на токсичност достигайки до близо 60 µg алпростадил/kg телесно тегло/дневно. След ежедневно *i.p.* приложение при плъхове за 6 месеца, дозата без токсичен ефект е между 50 и 100 µg алпростадил/kg телесно тегло/дневно. Органите засегнати при дози, които са силно токсични (например 6000 µg алпростадил/kg телесно тегло/дневно), са тестисите и бъбреците.

При кучета, на които ежедневно са прилагани 6-часови *i.a.* инфузии за 30 дни, дозата без токсичен ефект е между 3,6 и 36 µg алпростадил/kg телесно тегло/дневно. При кучета, на които ежедневно са прилагани 2-часови *i.v.* инфузии за 6 месеца, нивото без токсичен ефект е между 15 и 45 µg алпростадил/kg телесно тегло/дневно. За дози от 45 µg алпростадил/kg телесно тегло/дневно и по-високи не може да се изключат токсични ефекти върху тестисите (понякога фокална атрофия).

Когато се използва в съответствие с указанията, това води до широк терапевтичен обхват и не са очакват последици върху тестисите.

Мутагенност и канцерогенност:

Няколко изпитвания за мутагенност не разкриват потенциал за мутагенна активност на алпростадил и α-циклодекстрин. Въз основа резултатите за хронична токсичност и изпитванията за мутагенност и в съответствие с препоръчания период на терапевтично приложение, карциногенен потенциал се очаква да е много нисък. Затова не са необходими изпитвания за канцерогенност.

Репродуктивна токсичност:

Изпитванията върху възпроизводството, проведени при плъхове и зайци не показват тератогенни ефекти на алпростадил и α-циклодекстрин. Ембрионална смъртност, както и ефектите на забавяне на развитието, наблюдавани при плъхове и зайци, на които са прилагани 5 µg алпростадил/kg телесно тегло/дневно. При плъхове, на които са прилагани дневни дози от 0,2 µg алпростадил/kg телесно тегло са забелязани нарушения на нидацията. Няма ефекти върху фертилитета или постнаталното развитие на потомството.

Липсва опит по отношение безопасността на прилагане на Проставазин по време на бременността и кърменето при хора. Известно е, че след прилагане на високи дози от алпростадил в края на бременността води до преждевременни контракции на матката и евентуално е възможно да предизвика аборт. Приложението на Проставазин по време на последния триместър от бременността е строго противопоказано (вж. също 4.6).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

алфадекс, лактоза

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.



6.3 Срок на годност

4 години

Инфузионният разтвор трябва да се приготви непосредствено преди приложение.
Инфузионни разтвори, престояли над 12 часа, трябва да бъдат изхвърлени.
Да не се използва след срока на годност.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 25°C.
Да се съхранява в оригиналната опаковка.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Безцветна стъклена ампула 5 ml (стъкло тип I) съдържаща 48,2 mg лиофилизиран прах, опаковани в картонени кутии.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Вижте точка 4.2 Дозировка и начин на приложение.

Информация

Ампулата съдържа бял сух прах, който представлява компактен слой с приблизително 3 mm дебелина. Този слой може да е с пукнатини, а понякога и леко да се рони. Ако ампулата е счупена, тогава нормално сухото съдържание става влажно и лепкаво и в резултат има голяма загуба в обема. Ако това се случи, не използвайте продукта.

Сухото вещество се разтваря веднага след добавяне на изотоничен физиологичен разтвор. Първоначално след разтварянето разтворът може да изглежда леко непрозрачен поради наличието на мехурчета в резултат от порьозността на активното вещество. Тези мехурчета изчезват за кратко време и се получава бистър разтвор.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Amdipharm Limited
3 Burlington Road
Dublin 4
D04 RD68
Ирландия

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20010450

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 09 май 2001 г.
Дата на последно подновяване: 09 февруари 2012 г.



10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

09/2020

