

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА****1. Наименование на лекарствения продукт**

Prostavasin®20 µg / Проставазин 20 µg

**2. Качествен и количествен състав**

1 ампула с 48.2 mg сухо вещество съдържа:

Alprostadil (Алпростадил) 20 µg (използван в съотношение 1:1 с комплекс алфадекс)

**3. Лекарствена форма**

Прах за приготвяне на инфузионен разтвор за интраартериално или интравенозно приложение.

**4. Клинични особености****4.1 Терапевтични показания**

За лечение на периферна артериална оклузивна болест с ограничено движение, особено, когато други лечения /напр. физиотерапия, възстановителни интервенции, тромболиза/ не са подходящи терапевтични алтернативи или са били успешни.

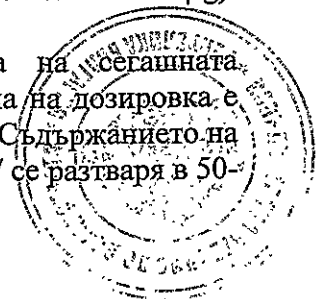
Лечение на хронични артериални оклузивни заболявания - III и IV фаза /класификация на Фонтейн/: облитериращ тромбангиит; диабетна ангиопатия, атеросклерозис облитеранс и др.

**4.2 Дозировка и начин на предписване**

Prostavasin®20 µg трябва да се прилага само от опитни лекари- ангиолози, които са запознати с модерните възможности за контролиране на сърдечната функция и кръвообръщението и разполагат със съответното оборудване.

*Интраартериално вливане на Prostavasin® 20 µg:* съдържанието на една ампула Prostavasin®20 µg суха субстанция (съответно 20 µg alprostadil) се разтваря в 50 ml физиологичен разтвор. На базата на досегашния опит интраартериалното лечение с Prostavasin®20 µg може да бъде извършвано по следната дозировачна схема: ½ ампула Prostavasin®20 µg (10 µg alprostadil) се влива интраартериално посредством инфузионна помпа в продължение на 60-120 минути. Дозата, особено при наличието на некрози, след отчитане на поносимостта, може да бъде увеличена до една ампула (20 µg alprostadil). По принцип приложението е веднъж дневно. Ако интраартериалното вливане трябва да се извърши с постоянен катетър, в зависимост от поносимостта и стадия на заболяването, се препоръчва дозировка от 0,1-0,6 ng/kg/min в продължение на 12 часа посредством инфузионна помпа (съответно ¼- 1 ½ ампули Prostavasin®20 µg).

*Интравенозна инфузия с Prostavasin®20µg:* на базата на сегашната информация, освен ако не е предписано друго, следната схема на дозировка е подходяща за интравенозно приложение на Prostavasin®20 µg: Съдържанието на 2 ампули Prostavasin®20 µg сухо вещество /Алпростадил 40 µg/ се разтваря в 50-



250 ml физиологичен разтвор и се влива венозно в продължение на 2 часа. Тази доза се прилага два пъти дневно.

Друг начин на приложение е веднъж дневно интравенозна инфузия на 3 ампули Prostavasin@20 µg сухо вещество /Алпростадил 60 µg/, разтворени във 50-250 ml физиологичен разтвор в продължение на 3 часа, веднъж дневно.

При пациенти с ограничена бъбречна функция (бъбречна недостатъчност със стойности на креатинина > 1,5 mg/L) интравенозното приложение трябва да започне с двукратно на ден вливане по една ампула Prostavasin@20 µg ( 2 x 20 µg alprostadil). В зависимост от общата клинична картина, в рамките на 2-3 дни, дозата може да бъде увеличена до горепосочената нормална доза. При пациенти с бъбречна недостатъчност и при сърдечно болни, вливаният разтвор трябва да бъде ограничен до 50-100 ml дневно и да се прилага посредством инфузионна помпа.

Предстоящият за вливане разтвор следва да се приготвя непосредствено преди инфузията.

След три седмично лечение с Prostavasin@20 µg трябва да се реши дали продължаването на вливанията е от клинична полза. В случай, че не е постигнат терапевтичен ефект, лечението следва да се прекрати.

Периодът на терапия не трябва да надвишава 4 седмици.

#### **4.3 Противопоказания**

Prostavasin@20µg не трябва да се прилага при свръхчувствителност към alprostadil или към някоя от помощните съставки на лекарственния продукт.

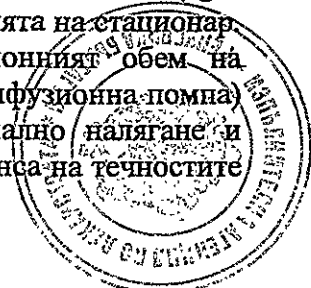
Prostavasin@20 µg не трябва да се използва от пациенти с вече увредено сърце, като напр. недостатъчно лекувана сърдечна недостатъчност, недостатъчно лекувана сърдечна аритмия, тежка степен на стеноза на митралната или аортната клапа, недостатъчно лекувана коронарна болест на сърцето, състояние след прекаран инфаркт на миокарда през последните 6 месеци, както и при пациенти, които клинично или рентгенологично имат данни за белодробен оток или инфилтрат, и при пациенти с тежко хронично обструктивно или вено-оклузивно белодробно заболяване.

Пациенти с настоящо чернодробно увреждане (повишени трансаминази или гама ГТ) или с доказани чернодробни заболявания, а също така пациенти, за които се предполага, че Prostavasin@20µg може да доведе до усложнения с кръвоизливи (например язви на стомаха или червата, множествени поражения, трябва да се изключат от лечението.

При лечение на рискови пациенти трябва да се съблюдават особени предпазни мерки (виж раздел “Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба”)

#### **4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба**

Пациенти с обусловена от възрастта склонност към сърдечна недостатъчност или с Ишемична болест на Сърцето по време на лечение с Prostavasin@20µg и един ден след това трябва да останат под наблюдение в условията на стационар. За да се избегне хиперхидратация е необходимо инфузионният обем на разредителя да не надхвърля по възможност 50-100 ml/ден (инфузионна помпа) и често да се контролират функциите на сърцето (артериално налягане и сърдечна честота), а при нужда се следи телесното тегло, баланса на течностите



в организма, да се измерва централното венозно налягане и да се извършват ехокардиографски контроли.

По същият начин трябва да се наблюдават пациентите с:

- периферни отоци
- нарушения на бъбречната функция (серумен креатинин >1,5 mg/L)

**4.5 Взаимодействия с други лекарства и други форми на взаимодействие**  
При лечение с Prostavasin@20µg ефектът на антихипертензивните и съдоразширяващи средства може да се усили. Това важи и за лекарствени средства за лечение на коронарна болест на сърцето. При едновременно използване на Prostavasin@20µg и такива субстанции е необходимо стриктно мониториране на сърдечната дейност и кръвообръщението.

При едновременно приложение на Prostavasin@20µg и лекарствени средства, забавящи кръвосъсирването (антикогуланти, инхибитори на агрегацията на тромбоцитите), може да се прояви склонност към кръвоизливи.

#### **4.6 Бременност и кърмене**

Prostavasin@20µg не трябва да се предписва на бременни жени или кърмещи майки.

#### **4.7 Влияние върху способността за шофиране и работа с машини**

Това лекарствено средство може и при употреба съгласно указанията така да промени възможностите за реакция на пациента, че да ограничи неговата способност за активно участие в уличното движение, за обслужване на машини или при работа на небезопасени места.

#### **4.8 Нежелани реакции**

Изброяването на нежеланите реакции се основава на следната степен на повтораемост: *много чести* (повече от 1/10 лекувани пациенти), *чести* (повече от 1/100 лекувани пациенти), *нечести* (повече от 1/1000 лекувани пациенти), *редки* (повече от 1/10 000 лекувани пациенти), *много редки* (един или по-малко от един на 10 000).

*Изменения на мястото на приложение:*

*Много чести:* болка, еритема (зачервяване) и оток на крайника, използван при интраартериална инфузия

*Чести:* подобни симптоми се наблюдават и при интравенозна инфузия; в допълнение може да се наблюдава зачервяване на инфундираната вена.

След намаляване на дозата, респективно след прекратяване на вливането, обусловените от субстанцията или пробождането нежелани ефекти изчезват.

*Изброените по-долу симптоми се наблюдават почти независимо от пътя на приложение:*

*Централна и периферна нервна система*

*Чести:* главоболие, сетивни нарушения в увредения крайник

*Нечести:* състояние на объркване

*Редки:* мозъчни конвулсивни гърчове



#### *Гастро-интестинален тракт*

*Нечести:* гастроинтестинални оплаквания, напр. диария, гадене, повръщане

#### *Сърдечно-съдова система, съдови и ритъмни нарушения*

*Чести:* зачервяване на лицето

*Нечести:* понижаване на кръвното налягане, стенокардия

*Редки:* аритмия, остър белодробен оток или тотална сърдечна недостатъчност

#### *Изменения на чернодробните показатели*

*Нечести:* увеличение в стойностите на чернодробните ензими (трансминази)

#### *Хематологични промени*

*Редки:* левкопения, левкоцитоза, както и тромбоцитопения

#### *Общи нарушения*

*Нечести:* повишаване на температурата; изпотяване; втрисане; треска; алергични реакции; изменения в стойностите на С-реактивния протеин, които бързо се нормализират след преустановяването на терапията.

*Много редки:* случаи на тежки реакции на свръхчувствителност

#### *Мускулно-скелетна система*

*Нечести:* ставни оплаквания

*Много редки:* обратима хиперостоза на дългите тръбести кости след лечение повече от 4 седмици

### **4.9. Предозиране**

При превишаване на дозата на Prostava<sup>®</sup>sin@20µg е възможно в резултат на вазодилаторния му ефект да се понижи кръвното налягане и да настъпи рефлекторна тахикардия.

Освен това могат да възникнат вазовагинални реакции: бледост, изпотяване, гадене, повръщане, исхемия на миокарда и сърдечна недостатъчност. В близост до мястото на вливане може да се появи локално болки, оток и зачервяване.

Лечение на предозирането: при поява на симптоми на предозиране (интензивна болка, спадане на кръвното налягане) дозата на Prostava<sup>®</sup>sin@20µg трябва да се намали, а при необходимост инфузията да се прекрати. При понижаване на кръвното налягане, тялото на пациента се поставя в хоризонтално положение с повдигнати долни крайници. Ако симптомите не изчезнат след обстоен кардиологичен преглед могат да се назначат симпатикомиметици.

## **5. Фармакологични свойства**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Лекарственото вещество-alprostadil на Prostava<sup>®</sup>sin @20µg е вазодилатор, който стимулира кръвоснабдяването посредством релаксация на артериолите и прекапиллярните сфинктери.

Prostava<sup>®</sup>sin@20µg подобрява нарушената микроциркулация. След интравенозни вливания при доброволци и пациенти се наблюдава повишаване на



флексбилността на еритроцитите и подтискане/задържане на агрегацията на еритроцитите *ex vivo*.

Prostavasin®20µg е активен инхибитор на активацията на тромбоцитите при животни и при човека *in vitro*. Подтискането включва инхибиране на промяната във формата и агрегацията на тромбоцитите, секрецията на гранулираните съставки и освобождаване на стимулиращия агрегацията тромбоксан. При опитите с животни, Prostavasin®20µg показва намаляване на образуването на тромби *in vivo*.

Alprostadil инхибира стимулираната пролиферация на васкуларни гладкомускулни клетки /VSMC/ *in vitro* при ниски наномоларни концентрации. При терапевтични дози, alprostadil намалява експериментално увеличената митотична дейност на VSMC при зайци и намалява броя на активирани VSMC в периферните съдове на човека.

В допълнение, alprostadil инхибира синтеза на холестерол в изолирани човешки моноцити по метода на концентрацията. Демонстрирано бе, че alprostadil намалява прикрепянето на холестерола към съдовата стена при зайци с атеросклеротични лезии и намалява LDL-рецепторната активност на черния дроб при плъхове, свине и хора.

Alprostadil показва подобрене на клетъчния метаболизъм чрез увеличаване на кислородното и глюкозно извличане и утилизация на исхемични тъкани.

Alprostadil инхибира неутрофилната активност *in vitro* и *in vivo*, което води до намалена секреция на токсични метаболити. По този начин се неутрализира един ключов механизъм в патологията на тъканното увреждане при възпаление и вероятно също и при исхемия.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

Комплексът от alprostadil /PGE<sub>1</sub>/ и alfadex (алфа-циклодекстрин) се дисоциира при приготвянето на инфузионния разтвор на съставните си части. Така фармакокинетиката на двете субстанции е независима от комплексобразуването в лиофилизата.

Alprostadil след интравенозно приложение на 60 µg alprostadil/2 часа върху доброволци достига максимални концентрации в плазмата, които са средно 5,2 pg/ml над тези на placebo фазата (2,4 pg/ml). Елиминационният полуживот на α-фазата е около 0,2 минути (приблизително), а за β-фазата-около осем минути, тоест steady state концентрацията се достига скоро след започване на вливането. T<sub>max</sub> не може да бъде посочена, тъй като се получава плато.

Alprostadil се метаболизира главно в черния дроб: около 80-90 % при един чернодробен пасаж. При това се получават първичните метаболити 15-кето-PGE<sub>1</sub>, PGE<sub>0</sub> /13,14-дихидро- PGE<sub>1</sub>/ и 15-кето- PGE<sub>0</sub> (13, 14 –дихидро-15-кето PGE<sub>1</sub>), които от своя страна подлежат на по-нататъшно разпадане, главно чрез β-оксидация и Ω-оксидация. Метаболитите-88 % се отделят чрез урината и 12 % чрез фекалиите. Елиминацията е пълна след 72 часа.

От първичните метаболити 15-кето-PGE<sub>1</sub> може да бъде установен *in vitro* при използване на белодробни хомогенати. PGE<sub>0</sub> достига в плазмата при доброволци след интравенозно приложение на 60 µg alprostadil/2 часа с



максимални концентрации 11,8 pg/ml, а през placebo фазата (1,7 pg/ml) с елиминационен полуживот от около 2 минути за  $\alpha$ -фазата и около 33 минути за  $\beta$  фазата.  $T_{max}$  се достига след 119 минути. За 15-кето-PGE<sub>0</sub> съответните стойности са:  $C_{max}$  = 151 pg/ml (placebo 8  $\mu$ g/ml),  $t_{1/2\alpha}$  около 2 минути,  $t_{1/2\beta}$  20 минути и  $T_{max}$  = 106 минути.

Alprostadil се свързва с плазмените протеини на около 93 % в макромолекулярни съставки. За алфадекс (при експерименти с животни) се установява период на полуразпадане от около 7 минути. При това алфадекс се отделя посредством бъбреците.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

#### Токсичност

##### *Остра токсичност:*

След единично интравенозно или интраартериално болусно приложение, приблизителната LD<sub>50</sub> /средна летална доза/ при мишки и плъхове е около 20 mg alprostadil/kg телесно тегло. Приблизителната LD<sub>50</sub> при кучета е 15 mg alprostadil/kg телесно тегло. Явни признаци на токсичност са брадикардия, зачервяване на лицето и диария.

##### *Хронична токсичност:*

Бяха проведени изследвания при плъхове и кучета с повторяеми i.a., i.v. и i.p. приложения до 6 месеца.

За плъхове при еднократно интравенозно болус-приложение в продължение на 90 дни "най-ниска токсична доза" (систематично) е малко под 60  $\mu$ g/kg, отнесено към дневната доза alprostadil. След ежедневно i.p. приложение на плъхове в продължение на 6 месеца, дозата без нежелан ефект беше между 50 и 100  $\mu$ g alprostadil/kg тегло/дневно. Органите, засегнати при нива на дозировката, които са високо токсични /напр. 6000  $\mu$ g alprostadil/kg тегло/дневно са тестиси и бъбреци.

При кучета, на които са правени 6-часови i.a. инфузии ежедневно в продължение на 30 дни, дозата без ефект беше между 3.6 и 36  $\mu$ g alprostadil/kg тегло/дневно. При кучета, на които са правени 2-часови i.v. вливания ежедневно в продължение на 6 месеца, безопасното ниво беше между 15 и 45  $\mu$ g alprostadil/kg тегло/дневно. За дози от 45  $\mu$ g alprostadil/kg тегло/дневно и по-високи, не могат да бъдат изключени ефекти върху тестисите /понякога фокална атрофия/.

Когато се използва в съответствие с указанията, резултатът е с широкотерапевтичен обхват и едва ли се очаква отражение върху тестисите.

##### *Мутагенност и канцерогенност:*

Няколко проучвания на мутагенността не разкриха потенциална мутагенна дейност на alprostadil и alfadex. Специални изследвания за канцерогенност не бяха извършени, тъй като въз основа на резултатите от изследванията за токсичност и мутагенност, както във връзка с терапевтичната продължителност на приложение, няма необходимост от такава. Резултатът от горепосочените експерименти дава основание да се очаква, че евентуален канцерогенен риск е изключително нисък.



### *Репродуктивна токсичност*

Проучванията върху възпроизводството, проведени при плъхове и зайци, не разкриха никакви ефекти на увреждане на плода от alprostadil и от alfadex. Ембриолетални, респективно забавящи растежа ефекти се появиха при зайци и плъхове, при които е прилаган 5 mg alprostadil/kg тегло/дневно. При плъхове, на които са прилагани дневни дози от 0.2 mg alprostadil/kg тегло/дневно, са забелязани смущения в нидацията. Не е имало ефекти върху фертилитета и постнаталното развитие на потомството.

Няма опит по отношение на безопасността на прилагането на Prostavasin® по време на бременност и кърмене при хора. Тъй като е известно, че високи дози alprostadil към края на бремеността предизвикат отключване на родовата дейност и евентулно аборт, използването през последната трета на бремеността е еднозначно противопоказано /виж и 4.6. Приложение по време на бременност и кърмене/

## **6. Фармацевтични данни**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Alfadex 646,7 µg , Lactose 47,5 mg

### **6.2 Несъвместимости**

При въздействие на горещина, влага и светлина поради отцепването на ОН-групата в позиция 11 е възможно образуване на простагландин А1.

### **6.3 Срок на годност**

Срокът на годност на суха субстанция с ненарушена цялост при съхранение под 25 ° С е 4 години.

Предназначеният за вливане разтвор трябва да се приготвя непосредствено преди използване.

Разтвори за вливане от Prostavasin®20µg, които са по-стари от 12 часа, трябва да бъдат изхвърлени.

### **6.4 Специални указания за съхранение**

Да се съхранява при температура под +25°C.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Prostavasin®20µg: безцветна стъклена ампула от 5 ml /стъкло тип I/ с 48.2 mg лиофилизиран прах, пакетирани в картонени кутии.

### **6.6 Инструкции за употреба**

Вж. 4.2 Дозировка и начин на приложение



Съдържанието на ампулите представлява бял сух прах, който образува на пода на ампулата слой от приблизително 3 mm дебелина. Този слой може да е напукал, а понякога леко да се рони. Ако ампулата е повредена, тогава нормално сухото съдържание става влажно и лепкаво, в резултат на което има голяма загуба на обем. Ако това се случи, не използвайте продукта.

Сухото вещество се разтваря незабавно след добавяне на изотоничен физиологичен разтвор. Първоначално, след приготвяне на разтвора, може да се появи лека непрозрачност, дължаща се на наличието на мехурчета, резултат на порьозния вид на лекарствената субстанция. Тези мехурчета изчезват за кратко време и се получава бистър разтвор.

**7. Производител и притежател на разрешението за употреба**

Schwarz Pharma AG  
Alfred-Nobel-Str. 10  
40789-Monheim, Germany

**8. Номер на разрешението за употреба**

20010450/09.05.2001

**9. Дата на първото разрешение/подновяване на разрешението за употреба**

П-3504/09.05.2001 г.

**10. Дата на частична преработка на текста**

Октомври 2004 г.

