

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Vasaprostan 20 µg/ml pulbere pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

O fiolă conține alprostadil 20 µg sub formă de complex clatrat cu alfadex.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru soluție perfuzabilă.

Pulbere de culoare albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul arteriopatiei obliterante cronice a membrelor inferioare în stadiul III și IV (clasificarea Fontaine), la pacienții care nu sunt eligibili pentru revascularizare sau la care revascularizarea nu a avut succes .

4.2 Doze și mod de administrare

Administrare intravenoasă în stadiul III:

Doza recomandată este de 40 µg alprostadil (2 fiole Vasaprostan 20), diluată în 50-250 ml soluție salină izotonă, administrată în perfuzie intravenoasă pe o perioadă de 2 ore. Această doză se administrează de două ori pe zi, în perfuzie intravenoasă.

Alternativ, se poate administra o doză de 60 µg alprostadil (3 fiole Vasaprostan 20), diluată în 50-250 ml soluție salină izotonă.

La pacienții cu insuficiență renală (clearance-ul creatininei >1,5 mg/dl), tratamentul trebuie început cu o doză de 10 µg alprostadil (½ fiolă Vasaprostan 20), diluată în 50 ml soluție salină izotonă, administrată în perfuzie intravenoasă pe o perioadă de 2 ore, de două ori pe zi. În funcție de evoluția clinică, doza poate fi crescută în 2-3 zile la doza uzuală recomandată (40 µg alprostadil).

Administrare intraarterială în stadiile III și IV:

Pe baza informațiilor actuale, următoarea schemă de administrare este adecvată pentru tratamentul cu Vasaprostan 20: Doza recomandată este de 10 µg alprostadil (½ fiolă Vasaprostan 20), diluată în 50 ml soluție salină izotonă, administrată în perfuzie intraarterială pe o perioadă de 60-120 minute, cu ajutorul unei pompe de perfuzat. Dacă este necesar, mai ales în prezența necrozelor, doza poate fi crescută la 20 µg alprostadil (o fiolă Vasaprostan 20), atât timp cât toleranța pacientului este satisfăcătoare. Această doză se administrează o dată pe zi, în perfuzie intraarterială.

Dacă perfuzarea intraarterială se va realiza printr-un cateter *à demeure*, se recomandă o doză de 0,1-0,6 ng/kg și minut, administrată cu pompa de perfuzare pe o perioadă de 12 ore (echivalentul a ¼-1½ fiole de Vasaprostan), în funcție de toleranță și de gravitatea afecțiunii.

Administrare intravenoasă și intraarterială:

Volumul lichidian perfuzat pacienților cu insuficiență renală și celor care datorită unei afecțiuni cardiace prezintă riscuri, trebuie restricționat la 50-100 ml pe zi, iar perfuzia trebuie realizată prin pompă de perfuzare.

După 3 săptămâni de tratament, trebuie evaluat beneficiul tratamentului cu Vasaprostan 20. Dacă pacientul nu răspunde la tratament, administrarea de Vasaprostan 20 trebuie întreruptă. Durata tratamentului nu trebuie să depășească 3-4 săptămâni.

Soluția trebuie administrată imediat după reconstituire.

Nu se recomandă administrarea intravenoasă în arteriopatia obliterantă periferică în stadiul IV.

Populații speciale

Insuficiență renală

Pacienții cu insuficiență renală ușoară (RFG \leq 89 ml/min/1,73 m²) și moderată (RFG \leq 59 ml/min/1,73 m²) trebuie monitorizați atent (de ex. echilibrul hidric și teste funcționale renale).

Copii și adolescenți

Nu se recomandă utilizarea Vasaprostan 20 la copii și adolescenți.

Femei aflate la vârsta fertilă

Vasaprostan 20 nu trebuie administrat femeilor care pot deveni gravide.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la alprostadiol sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Disfuncții cardiace cum sunt insuficiență cardiacă clasa III și IV (conform clasificării NYHA), aritmie cu modificări hemodinamice relevante, boală coronariană insuficient controlată, stenoză și/sau insuficiență mitrală și/sau aortică. Istoric de infarct miocardic în ultimele șase luni.

Antecedente de accident cerebrovascular în ultimele 6 luni.

Hipotensiune severă.

Pacienți cu insuficiență renală severă (oligoanurie) (RFG \leq 29 ml/min/1.73 m²).

Edem pulmonar acut sau istoric de edem pulmonar la pacienții cu insuficiență cardiacă. Boală pulmonară cronică obstructivă severă (BPCO) sau boală pulmonară veno-ocluzivă (BPVO). Infiltrat pulmonar diseminat.

Pacienți cu semne de insuficiență hepatică acută (transaminaze crescute sau gama GT) sau cu insuficiență hepatică severă cunoscută (inclusiv în antecedente).

Tendință la sângerare cum este cea existentă la pacienții cu ulcer gastric și/sau duodenal activ sau la cei cu politraumatisme.

Vasaprostan 20 nu trebuie administrat femeilor gravide sau celor care alăptează.

Contraindicație generală față de terapia de perfuzare (cum ar fi insuficiență cardiacă congestivă, edem pulmonar sau cerebral și hiperhidratare).

Nu se recomandă administrarea intravenoasă în arteriopatia obliterantă periferică în stadiul IV.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Pacienții care primesc Vasaprostan 20 trebuie atent monitorizați pe durata fiecărei administrări. Trebuie efectuat frecvent controlul funcției cardiace (monitorizarea tensiunii arteriale, a frecvenței cardiace și a echilibrului hidric). Pentru a evita apariția simptomelor de hiperhidratare, volumul de Vasaprostan 20 perfuzat nu trebuie să depășească 50-100 ml pe zi (pompă de perfuzat), iar timpul de

perfuzat descris la pct. 4.2. trebuie respectat întocmai. Înainte de externarea pacientului trebuie stabilizată funcția cardiovasculară.

Pacienții cu insuficiență renală ușoară ($\text{RFG} \leq 89 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) și moderată ($\text{RFG} \leq 59 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) trebuie monitorizați atent (de ex. echilibrul hidric și teste funcționale renale).

Vasaprostan 20 $\mu\text{g/ml}$ nu trebuie administrat decât de către medici cu experiență în tratarea arteriopatiei obliterante cronice a membrilor inferioare și care sunt familiarizați cu monitorizarea funcției cardiovasculare, în unități specializate.

Vasaprostan 20 $\mu\text{g/ml}$ nu trebuie administrat prin injectare în *bolus*.

În caz de apariție a reacțiilor adverse se recomandă scăderea ratei de perfuzie sau întreruperea administrării.

Alprostadil nu trebuie administrat la femeile care pot să rămână gravide.

Vasaprostan 20 $\mu\text{g/ml}$ nu este recomandat la copiii și adolescenții.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Deoarece Vasaprostan 20 $\mu\text{g/ml}$ are proprietăți vasodilatatoare și este, *in vitro*, un slab inhibitor al agregării plachetare, este necesară prudență la pacienții care utilizează concomitent alte vasodilatatoare sau anticoagulante. Deoarece Vasaprostan 20 $\mu\text{g/ml}$ poate crește efectul oricărui medicament hipotensor (cum sunt medicamentele antihipertensive, cele vasodilatatoare), monitorizarea intensivă a tensiunii arteriale trebuie efectuată la toți pacienții care utilizează aceste medicamente.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Vasaprostan 20 $\mu\text{g/ml}$ este contraindicat la femeile care pot să rămână gravide, la gravide sau cele care alăptează. Femeile aflate la vârsta fertilă la care urmează să se administreze Vasaprostan 20 $\mu\text{g/ml}$ trebuie să fie sfătuite să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în cursul tratamentului.

Au fost realizate studii pre-clinice de fertilitate și la dozele clinice recomandate pentru Vasaprostan 20 $\mu\text{g/ml}$ nu este de așteptat să existe efecte asupra fertilității.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Vasaprostan 20 $\mu\text{g/ml}$ poate scădea tensiunea arterială sistolică și prin aceasta poate avea o influență moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pacienții trebuie să fie atenționați despre această posibilitate și trebuie să li se spună că sunt necesare precauții când conduc vehicule sau folosesc utilaje.

4.8 Reacții adverse

În funcție de frecvență, reacțiile adverse se clasifică astfel: foarte frecvente ($>1/10$), frecvente ($>1/100$, $<1/10$), mai puțin frecvente ($>1/1000$, $<1/100$), rare ($>1/10000$, $<1/1000$), foarte rare ($<1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

În majoritatea acestor cazuri, afecțiunea medicală subiacentă a pacientului poate furniza o explicație alternativă.

Următoarele reacții adverse au fost raportate la administrarea de alprostadil:

Tulburări hematologice și limfatice:

Rare: trombocitopenie, leucopenie, leucocitoză.

Tulburări ale sistemului nervos:

Frecvente: cefalee.

Mai puțin frecvente: hipoestezie, hiperestezie, presincoapă.

Rare: stare confuzională, convulsii cu origine cerebrală.

Cu frecvență necunoscută: accident vascular cerebral.

Tulburări cardiace:

Mai puțin frecvente: tahicardie, angină pectorală, extrasistole supraventriculare.

Rare: aritmii, insuficiență cardiacă biventriculară.

Cu frecvență necunoscută: infarct miocardic.

Tulburări vasculare:

Frecvente: hematom.

Mai puțin frecvente: scăderea tensiunii arteriale sistolice, tulburări venoase, hipotensiune cu vertij și amețeli, vasodilatație, tulburări ale circulației periferice.

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale:

Rare: edem pulmonar.

Cu frecvență necunoscută: dispnee.

Tulburări gastro-intestinale:

Mai puțin frecvente: greață, vărsătură sau accentuarea lor, accentuarea diareei, xerostomie.

Tulburări renale și la nivelul căilor urinare:

Mai puțin frecvente: disurie, hematurie, polakiurie, nicturie, hemoragie uretrală.

Tulburări la nivelul aparatului genital și sânului:

Mai puțin frecvente: disfuncție erectilă, priapism.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:

Frecvente: eritem, edem, *flushing*.

Mai puțin frecvente: reacții alergice (erupții cutanate, disconfort articular, reacții febrile, frison, transpirații), prurit, edem scrotal, hiperhidroză.

Rare: urticarie.

Tulburări oculare:

Mai puțin frecvente: midriază.

Tulburări musculo-scheletice și la nivelul țesutului conjunctiv:

Frecvente: spasme musculare.

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare:

Frecvente: durere, după administrarea intraarterială: senzație de căldură generalizată și umflare, edem localizat sau parestezii, echimoze.

Mai puțin frecvente: după administrarea intravenoasă: senzație de căldură generalizată și umflare, edem localizat sau parestezii, prurit, umflare, înroșire, senzație de căldură la nivelul locului de injectare.

Foarte rare: anafilaxie, reacții anafilactoide.

Cu frecvență necunoscută: flebită la nivelul locului de injectare, tromboză la locul vârfului cateterului, sângerare localizată.

Investigații diagnostice:

Mai puțin frecvente: creșterea creatininei serice.

Rare: creșterea enzimelor hepatice.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din

domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

4.9 Supradozaj

În caz de supradozaj cu Vasaprostan 20 µg/ml pot să apară greață și vărsături, paloare, transpirații, scăderea tensiunii arteriale și tahicardie reflexă.

Simptomele locale pot fi: durere, edem și eritem la nivelul venei perfuzate.

În cazurile de supradozaj cu observarea simptomelor locale, rata de perfuzare trebuie redusă. În caz de hipotensiune arterială, picioarele pacientului în decubit dorsal trebuie menținute într-o poziție ridicată. În evenimente cardiovasculare severe (de exemplu, ischemie miocardică, insuficiență cardiacă), perfuzia trebuie oprită imediat. Dacă simptomele persistă, trebuie efectuat un examen cardiac sau teste cardiace și trebuie inițiat un tratament adecvat. Dacă este necesar, trebuie administrate medicamente simpatomimetice.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: vasodilatatoare, codul ATC: C01EA01.

Mecanism de acțiune

Substanța activă din Vasaprostan 20 µg/ml este alprostadil (PGE1). Alprostadil crește fluxul sanguin prin relaxarea arteriolelor și a sfincterelor precapilare.

Alprostadil ameliorează microcirculația deficitară a sângelui. După perfuzare intravenoasă la pacienți voluntari, s-a demonstrat că alprostadil crește capacitatea de deformare a eritrocitelor și reduce agregarea eritrocitelor *ex vivo*.

In vitro, alprostadil este un inhibitor al activării plachetare la mai multe specii.

Aceasta include inhibarea modificărilor de formă ale plachetelor, agregarea, secreția granulelor conținute, precum și formarea tromboxanului, activator al agregării. La animale, alprostadil s-a dovedit că atenuează formarea de trombi *in vivo*.

Alprostadil inhibă proliferarea stimulată a celulelor musculare netede vasculare (CMNV) *in vitro*, la concentrații mici, de ordinul nanomolilor. În doze terapeutice, alprostadil atenuează activitatea mitotică crescută experimental a CMNV la iepure și scade numărul de CMNV activate în vasele periferice la om.

În plus, alprostadil inhibă sinteza de colesterol în monocitele umane izolate, direct proporțional cu concentrația. S-a demonstrat că alprostadil scade preluarea colesterolului de către peretele vascular la iepurii cu leziuni de ateroscleroză și crește activitatea receptorilor LDL în ficatul de șoarece, maimuță și om.

S-a demonstrat că alprostadil îmbunătățește metabolismul celular prin creșterea preluării de oxigen și glucoză și prin utilizarea acestora în țesuturile ischemice.

Alprostadil inhibă activarea neutrofilelor *in vitro* și *in vivo*, ducând la scăderea secreției de metaboliți toxici. În acest mod, unul dintre mecanismele principale din patogenia leziunilor tisulare produse prin inflamație și, probabil ischemie, este contracarat.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Distribuție

După reconstituire, alprostadii (PGE1) disociază din complexul de includere cu α -ciclodextrina; eliberarea ambelor componente apare independent după administrare.

La voluntarii sănătoși, concentrațiile plasmatice medii de PGE1, determinate în timpul și după 2 ore de la perfuzarea intravenoasă de placebo, sunt între 1-2 pg/ml. În timpul de 2 ore al unei perfuzii intravenoase cu 60 μ g de alprostadii, concentrația plasmatică de PGE1 crește rapid până la starea de echilibru de aproximativ 6 pg/ml, iar după întreruperea administrării Vasaprostan 20, concentrația plasmatică de PGE1 revine la valorile inițiale în câteva minute. Aproximativ 90% din PGE1 din plasmă este legată de proteine.

Metabolizare

Oxidarea enzimatică a grupului C 15-hidroxil și reducerea legăturii duble C 13,14, produc metaboliții primari, 15-ceto-PGE1, PGE0 (13,14-dihidro-PGE1) și 15-ceto-PGE0. Numai PGE0 și 15-ceto-PGE0 au fost decelate în plasma umană. Spre deosebire de metaboliții 15-ceto, care sunt mai puțin activi farmacologic decât compusul principal, PGE0 este similar ca potență cu PGE1 în majoritatea aspectelor.

La voluntarii sănătoși, concentrația plasmatică medie endogenă de PGE0, determinată în timpul și după 2 ore de perfuzare intravenoasă cu placebo, este aproximativ 1 pg/ml. În timpul de 2 ore de perfuzare intravenoasă cu 60 μ g alprostadii, concentrația plasmatică de PGE0 observată a fost în jur de 13 pg/ml.

Eliminare

După degradarea ulterioară a metaboliților primari prin oxidare beta și omega, mai mulți metaboliți polari sunt excretați în principal prin urină (88%) și fecale (12%) în 72 de ore, iar excreția totală este practic completă (92%) la 24 de ore după administrare. Nu s-a găsit PGE1 nemodificat în urină și nu există dovezi de retenție tisulară a PGE1 sau a metaboliților săi.

Linearitate/non-linearitate

S-a observat că creșterea concentrației plasmatice de PGE1 este proporțională cu doza administrată (rata de perfuzare: 30 μ g/2 ore, 60 μ g/2 ore, 120 μ g/2 ore).

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitate acută:

După o singură administrare *in bolus*, intravenoasă sau intraarterială, DL50 aproximativă (doza care determină moartea a jumătate din animale) la șoarece și iepure este de aproximativ 20 mg alprostadii/kg. DL50 aproximativă la câine este 15 mg alprostadii/kg. Semnele certe de toxicitate au fost bradipnee, transpirație și diaree.

Toxicitate subacută/cronică:

Studiile au fost efectuate la șobolan și câine, cu administrări repetate intraarterial, intravenos și intraperitoneal, până la 6 luni.

Injectarea intravenoasă *in bolus*, zilnic, timp de 3 luni la șobolan a dus la apariția primelor semne de toxicitate la doza de 60 μ g alprostadii/kg de două ori pe zi. După administrarea zilnică intraperitoneală la șobolan timp de 6 luni, doza fără-efect a fost între 50 și 100 μ g alprostadii/kg de două ori pe zi. Organele afectate la dozele foarte toxice (de exemplu 6000 μ g alprostadii/kg de două ori pe zi) au fost testiculele și rinichii.

La câinii cărora li s-au administrat perfuzii intraarteriale zilnice cu durata de 6 ore, timp de 30 de zile, doza fără-efect a fost între 3,6 și 36 μ g alprostadii/kg de două ori pe zi. La câinii cărora li s-au administrat perfuzii intravenoase cu durata de 2 ore, zilnic, timp de 6 luni, doza fără-efect a fost între 15 și 45 μ g alprostadii/kg de 2 ori pe zi. Pentru dozele de 45 μ g alprostadii/kg de 2 ori pe zi și mai mari, nu pot fi excluse efectele asupra testiculelor (ocazional, atrofie focală).

Atunci când se utilizează conform recomandărilor, intervalul terapeutic este larg, iar efectele la nivelul testiculelor sunt puțin probabile.

Mutagenitate și carcinogenitate:

Mai multe studii cu privire la efectul mutagen nu au observat potențial mutagen nici pentru alprostadil, nici pentru α -ciclodextrină. Datorită rezultatelor studiilor de toxicitate și mutagenitate, și în concordanță cu perioada terapeutică recomandată de administrare, potențialul carcinogen se presupune a fi foarte scăzut. Așadar, nu sunt necesare studii cu privire la carcinogenitate.

Toxicitate asupra funcției de reproducere:

Studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere efectuate la șobolan și iepure, nu au demonstrat nici un efect teratogen pentru alprostadil și α -ciclodextrină. Letalitatea embrionară, precum și întârzierea dezvoltării au fost observate la șobolan și iepure cărora li s-au administrat 5 mg alprostadil/kg de 2 ori pe zi. La șobolan, doza de 0,2 mg alprostadil/kg de 2 ori pe zi a determinat tulburări de nidație. Nu au existat efecte asupra funcției de reproducere sau asupra dezvoltării postnatale a puilor.

Nu există experiență cu privire la siguranța administrării Vasaprostan 20 în timpul sarcinii și alăptării la om. Deoarece se știe că dozele mari de Vasaprostan 20 administrate în ultima perioadă a sarcinii determină contracții uterine premature și pot produce avort, administrarea Vasaprostan 20 în ultimul trimestru de sarcină este strict contraindicată (a se vedea și pct. 4.6).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Alfadex
Lactoză anhidră

6.2 Incompatibilități

Nu au fost dovedite până în prezent incompatibilități.

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani
Soluțiile perfuzabile trebuie preparate imediat înainte de utilizare. Soluțiile perfuzabile mai vechi de 12 ore trebuie aruncate. A nu se utiliza după data de expirare.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 15 fiole din sticlă incoloră, de tip I, cu punct de rupere, cu capacitate de 5 ml, conținând 48,2 mg pulbere pentru soluție perfuzabilă.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

A se vedea pct. 4.2.

Recomandare

Fiola conține pulbere de culoare albă care formează un strat compact de aproximativ 3 mm grosime. Acest strat poate avea aspect ușor sfărâmicios. Dacă fiola prezintă deteriorări, atunci conținutul normal, uscat, poate deveni umed și lipicios, scăzând în volum. Dacă se întâmplă aceasta, medicamentul nu trebuie utilizat.

Pulberea se dizolvă imediat după adăugarea de soluție salină izotonă. Inițial, după reconstituire, soluția poate fi ușor opacă, datorită prezenței bulelor rezultate din natura poroasă a medicamentului. Aceste bule dispar în scurt timp, soluția rămânând limpede.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AMDIPHARM LIMITED
3 Burlington Road, Dublin 4, D04 RD68, Irlanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

10703/2018/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Aprilie 2018

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Octombrie, 2020