

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Pridax 20 µg concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

O fiolă de 1ml concentrat pentru soluție perfuzabilă conține alprostadil 20 µg.

Excipient cu efect cunoscut: 788 mg/ml etanol anhidru

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă

Soluție limpede, incoloră, cu miros caracteristic de etanol.

4. DATE CLINICE**4.1 Indicații terapeutice**

Tratamentul bolii ocluzive arteriale periferice, stadiul III-IV Fontaine, dacă tratamentul de dilatare a lumenului vascular este imposibil de efectuat sau a fost inefficient.

4.2 Doze și mod de administrare

Terapia intravenoasă:

În funcție de datele acumulate până în prezent, tratamentul intravenos poate fi administrat conform următoarei scheme:

Conținutul a 2 fiole de Pridax, a câte 1 ml fiecare (40 µg alprostadil), se diluează în 50-250 ml soluție izotonă de clorură de sodiu pentru a se obține o soluție clară și incoloră care se perfuzează intravenos pe o perioadă de 2 ore (=333ng/min.; viteza de perfuzare: 0,4-2 ml/min.; se va folosi o pompă de perfuzie dacă volumul este 50 ml). Această doză este perfuzată o dată pe zi, iar în cazurile cu simptomatologie clinică severă până la de două ori pe zi.

Ca alternativă, administrarea i.v. poate fi efectuată o dată pe zi, folosind 3 fiole de Pridax 20 µg/ml (60 micrograme alprostadil) în 50 - 250 ml soluție izotonă de clorură de sodiu pentru o perioadă de 3 ore (= 333 ng / min.; viteza de perfuzare: 0,3 – 1,4 ml / min; se va folosi o pompă de perfuzie dacă volumul este 50 ml).

Pacienți cu insuficiență renală

La pacienți cu insuficiență renală (valoarea creatininei >1,5 mg/dl, GFR < 90 ml/minut, tratamentul trebuie inițiat cu 1 fiolă de Pridax 20 µg/ml (20 micrograme alprostadil) de două ori pe zi pe o

perioadă de 2 ore. După 2-3 zile, în funcție de simptomele clinice globale, medicul poate crește doza până la doza mai sus menționată ca fiind “normală”.

Volumul perfuzat nu trebuie să depășească 50–100 ml/zi la pacienții cu insuficiență renală sau probleme cardiace; la aceștia se recomandă utilizarea unui cateter periferic de calibru mic.

Vârstnici

La pacienții peste 65 de ani, tratamentul va fi efectuat în conformitate cu regimul de dozaj general: Conținutul de 2 flacoane - fiecare de 1 ml - Pridax (40 micrograme alprostadil) se diluează în 50-250 ml soluție izotonă de clorură de sodiu pentru a obține o soluție limpede și incoloră și se administrează i.v. în perfuzie peste 2 ore (= 333 ng / min: viteza de perfuzare 0,4 - 2 ml / min; la cantități de 50 ml trebuie folosită o pompă de perfuzie).

Această doză este administrată în perfuzie intravenoasă o dată pe zi, sau în cazuri de simptome clinice severe de până la două ori pe zi.

Ca alternativă, administrarea i.v. poate fi efectuată o dată pe zi, folosind 3 fiole de Pridax (60 micrograme alprostadil) în 50 - 250 ml soluție izotonă de clorură de sodiu pentru o perioadă de 3 ore (= 333 ng / min.; viteza de perfuzare: 0,3 – 1,4 ml / min; se va folosi o pompă de perfuzie dacă volumul este 50 ml).

Pacienți cu insuficiență hepatică

Tratamentul este contraindicat la pacienții cu semne de insuficiență hepatică acută sau cunoscuți cu insuficiență hepatică severă în antecedente (vezi pct. 4.3 Contraindicații).

Copii și adolescenți

Pridax 20 µg/ml este contraindicat la copii și adolescenți.

Mod de administrare

Pentru administrare intravenoasă (perfuzie), după diluare cu o soluție perfuzabilă adecvată (vezi pct. 6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare).

Instrucțiuni de administrare

O soluție izotonă de clorură de sodiu este un solvent corespunzător pentru perfuzia i.v. Studii de compatibilitate cu alte soluții pentru produsele perfuzabile sau medicamente nu au fost efectuate (vezi pct. 6.2 Incompatibilități).

Alte medicamente nu trebuie să fie adăugate la soluția perfuzabilă (vezi pct. 6.2).

În cazul în care alte medicamente trebuie administrate simultan, trebuie să fie utilizat un traseu venos separat. Dacă acest lucru nu este posibil, compatibilitatea trebuie să fie asigurată în prealabil.

Soluția deja preparată are o perioadă de valabilitate de 24 ore dacă este păstrată la frigider (2-8°C) și nu este expusă la lumină. Soluțiile mai vechi de 24 ore trebuie aruncate.

Durata tratamentului

După o perioadă de trei săptămâni medicul trebuie să hotărască dacă pacientul mai poate beneficia de continuarea tratamentului. Dacă nu apar rezultate terapeutice pozitive, tratamentul trebuie oprit.

Tratamentul nu ar trebui să depășească o perioadă totală de 4 săptămâni.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la alprostadil sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1;
- Tulburarea funcției cardiace ca, de exemplu, insuficiență cardiacă de tip III și IV conform NYHA, aritmie relevantă din punct de vedere hemodinamic, boală coronariană netratată corespunzător, stenoză și/sau insuficiență mitrală și/sau aortică. Istoric de infarct miocardic în ultimele 6 luni.
- Suspiciune clinică sau radiologică de edem pulmonar sau insuficiență cardiacă cu edem pulmonar în antecedente;
- Boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC) și boală veno-ocluzivă pulmonară (PVOD) severe;
- Infiltrate pulmonare diseminate;

- Istoric de accident cerebrovascular în ultimele 6 luni;
- Hipotensiune arterială severă;
- Pacienți cu disfuncție renală (oligoanurie);
- Pacienți cu semne de afectare hepatică acută (creșterea transaminazelor sau gamma-GT) sau cu afecțiuni hepatice severe cunoscute (inclusiv în antecedente);
- Tendință la sângerare, cum este cazul pacienților cu ulcer gastric sau duodenal cu eroziune acută sau sângerare, traume multiple;
- Femei gravide;
- Femei care alăptează;
- Faza postpartum;
- Copii și adolescenți;
- Pacienți cu abțință obligatorie de alcool;
- Contraindicație generală împotriva tratamentului prin perfuzie (în caz de insuficiență cardiacă congestivă, edem pulmonar sau cerebral și hiperhidratare).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

La pacienți cu funcție cardiacă diminuată, tratați cu antihipertensive și la pacienți cu boli coronariene se recomandă atenta monitorizare a parametrilor cardiovasculari pe durata tratamentului cu Pridax și încă o zi după terminarea tratamentului.

Pacienții tratați cu alprostadil trebuie monitorizați îndeaproape după fiecare doză administrată. Funcția cardiovasculară, inclusiv tensiunea arterială și frecvența cardiacă trebuie atent monitorizate iar, dacă este cazul, trebuie monitorizate inclusiv greutatea corporală și bilanțul hidric. Pentru a evita simptomele de hiperhidratare, volumul perfuzabil nu trebuie să fie mai mare de 50–100 ml/zi (pe injectomat) iar timpul de infuzie trebuie urmat strict, așa cum este subliniat la pct. 4.2.

Înainte ca pacientul să fie externat, funcția cardiovasculară trebuie să fie stabilă. Pacienții cu edeme periferice sau insuficiență renală trebuie monitorizați îndeaproape (de exemplu pentru bilanțul hidric și funcția renală).

Alprostadilul trebuie administrat numai de către medici cu experiență în tratamentul bolilor arteriale ocluzive periferice și care sunt familiarizați cu monitorizarea funcției cardiovasculare și dispun de facilități de îngrijire adecvate. Alprostadilul nu trebuie utilizat nediluat și nu trebuie administrat prin injecție în bolus.

Alprostadilul nu trebuie administrat la femeile care ar putea fi gravide.

În cazul unui supradozaj cu Pridax, poate să crească incidența reacțiilor adverse - hipotensiune arterială și tahicardie reflexă - datorită efectului vasodilatator. Dacă apar simptome de supradozaj, doza de Pridax trebuie să fie redusă sau întreruptă.

Tratamentul supradozajului este simptomatic și de obicei nu este necesar, deoarece alprostadilul este metabolizat rapid.

Deși, pe baza experienței actuale, nu există date disponibile cu privire la orice efect negativ relevant, Pridax ar trebui să fie administrat sub supraveghere medicală strictă în prezența următoarelor comorbidități:

- insuficiență renală severă,
- diabet zaharat necontrolat,
- insuficiență cerebrovasculară severă,
- trombocitoză (numărul de trombocite > 400 000 / μ l),
- polineuropatie periferică,
- istoric de litiază biliară,
- ulcer gastric, respectiv ulcer în antecedente,
- glaucom,
- epilepsie.

O atenție deosebită trebuie să fie acordată în cazul în care alprostadilul este administrat în faza pre- și postoperatorie, respectiv în timpul operației.

Acest medicament conține cel puțin 95,5 % vol etanol (alcool etilic), respectiv până la 2400 mg pedoza maximă (3 fiole), corespunzând la 60 ml bere sau 25 ml vin pe o doză maximă unică de 3 fiole.

Poate fi riscantă administrarea la pacienți care suferă de alcoolism. Trebuie să se țină seama de conținutul de alcool în cazul femeilor care alăptează, copiilor, grupurilor de pacienți cu risc crescut, precum cei cu afectare hepatică sau epilepsie.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Deoarece alprostadilul are proprietăți vasodilatatoare și este un inhibitor slab al agregării plachetare in vitro, este necesară precauție la pacienții cărora li se administrează concomitent alte vasodilatatoare sau anticoagulante. Efectul anticoagulant al alprostadilului poate amplifica efectele hemoragice ale antiagregantelor trombocitare și ale agenților fibrinolitici.

Datorită posibilei accentuări a efectelor vasodilatatoare, administrarea simultantă a altor vasodilatatoare trebuie efectuată doar sub stricta monitorizare a funcției cardiovasculare. Deoarece alprostadilul poate amplifica efectele medicamentelor care scad tensiunea arterială (cum sunt medicamentele antihipertensive sau vasodilatatoare), se impune monitorizarea intensă a tensiunii arteriale la pacienții tratați cu aceste medicamente.

Eficacitatea produselor medicamentoase utilizate pentru tratamentul bolii coronariene este crescută.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Alprostadilul nu trebuie administrat la femeile care intenționează să rămână gravide, femeile gravide sau la cele care alăptează.

Femeile aflate la vârstă fertilă cărora li se administrează tratament cu alprostadil trebuie să folosească o metodă eficientă de contracepție în timpul tratamentului.

Au fost efectuate studii de fertilitate preclinice care au arătat că la doza clinică recomandată de alprostadil nu sunt așteptate efecte asupra fertilității.

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

Alprostadilul poate cauza o scădere a tensiunii arteriale sistolice și din această cauză poate avea o influență moderată asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse sunt definite în funcție de frecvență astfel:

Foarte frecvente ($\geq 1/10$);

Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$);

Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$);

Rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$);

Foarte rare ($< 1/10000$);

Cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile).

În timpul administrării alprostadilului pot fi observate următoarele reacții adverse:

<i>Tulburări hematologice și limfatice</i>	
Mai puțin frecvente	schimbarea reversibilă a parametrilor de laborator, PCR (proteina C-reactivă) crescută.
Rare	leucopenie, leucocitoză, număr crescut de trombocite, trombocitopenie.
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	

Frecvente	cefalee.
Mai puțin frecvente	amețeli, senzație de slăbiciune, oboseală.
Rare	stări de confuzie, convulsii.
<i>Tulburări cardiace</i>	
Mai puțin frecvente	fluctuații ale presiunii sângelui (în special scăderea tensiunii arteriale), tahicardie, angina pectoris, palpitații.
Rare	aritmie, insuficiență cardiacă biventriculară.
Cu frecvență necunoscută	infarct miocardic.
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>	
Rare	edem pulmonar (acut), bradipnee, hipercapnie.
Cu frecvență necunoscută	dispnee.
<i>Tulburări gastrointestinale</i>	
Mai puțin frecvente	reacții gastrointestinale (de exemplu greață, vărsături, diaree, dureri abdominale, anorexie).
Cu frecvență necunoscută	Hemoragie gastro-intestinală
<i>Tulburări hepatobiliare</i>	
Rare	valori anormale ale enzimelor hepatice.
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>	
Frecvente	eritem, edem, eritem facial tranzitor.
Rare	reacții alergice (de exemplu reacții de hipersensibilitate cutanată cum sunt rash, prurit, disconfort la nivelul articulațiilor, reacții febrile, senzație de cald, frisoane, transpirații).
<i>Afecțiuni musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</i>	
Mai puțin frecvente	artralгии.
Foarte rare	îngroșarea reversibilă parțială a oaselor lungi, după mai mult de 2 - 4 săptămâni de tratament.
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>	
Frecvente	durere.
Mai puțin frecvente	senzație de căldură, tumefacții, edem localizat la nivelul locului de perfuzare sau în extremitatea corespunzătoare, parestezii.

	Aceste reacții adverse sunt în cea mai mare parte reversibile și pot fi atenuate prin reducerea dozei.
Foarte rare	anafilaxie / reacții anafilactoide.
Cu frecvență necunoscută	flebită la nivelul locului de injectare, tromboză la vârful cateterului, sângerări localizate.

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 la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

Bucuresti 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

În cazul supradozajului cu alprostadil, pot să apară creșterea incidenței reacțiilor adverse și scăderea tensiunii arteriale cu tahicardie.

Pot fi observate următoarele simptome: sincopă vasovagală cu paloare, hidrosis, greață și vărsături.

Simptomele locale pot fi durere, edem și înroșire de-a lungul venei perfuzate.

Terapia în caz de supradozaj

Dacă apar simptome de supradozaj, perfuzia trebuie redusă sau oprită. Tratamentul supradozajului este simptomatic și de obicei nu este necesar, deoarece alprostadilul este metabolizat rapid. În caz de hipotensiune arterială, picioarele pacientului aflat în poziție întinsă trebuie menținute ridicate.

Dacă simptomele persistă, se recomandă examinare cardiacă. Dacă este necesar, se pot administra simpatomimetice.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte medicamente pentru afecțiuni cardiace, prostaglandine, codul ATC: C01EA01.

Mecanism de acțiune

Alprostadilul, o prostaglandină E₁, stimulează circulația sanguină periferică datorită relaxării arteriolelor și a sfincterelor precapilare. Ameliorează proprietățile reologice ale sângelui prin creșterea flexibilității și inhibarea agregării eritrocitelor. Activarea trombocitelor este complet inhibată datorită inhibării agregării, deformării și secreției unor substanțe din granulele acestor celule. Concomitent, activitatea fibrinolică este crescută datorită stimulării activatorului plasminogenului.

Alprostadilul inhibă sinteza colesterolului dependent de doză și scade activitatea receptorului LDL, reducând preluarea intracelulară a colesterolului. Alprostadilul crește aportul de oxigen și glucoză și contribuie la o mai bună utilizare a acestor substanțe în țesuturile ischemice.

Administrarea Pridax prin perfuzie în boala ocluzivă arterială periferică (BOAP) determină diminuarea sau dispariția completă a durerilor și vindecarea parțială sau completă a ulcerațiilor ischemice. Evoluția favorabilă a BOAP obținută cu acest tratament poate fi menținută până la un an după terminarea tratamentului.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Metabolizare

Pridax are un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare foarte scurt (aproximativ 30 de secunde). Aproximativ 80% din alprostadilul sistemic circulant este metabolizat la primul pasaj pulmonar (în principal prin β și ω -oxidare).

Eliminare

Timpul de înjumătățire prin eliminare este de 1,6 ore. Metaboliții sunt eliminați predominant renal (64-73% pe o perioadă de 24 ore). 15% se elimină prin fecale.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studii suficiente asupra mutagenității nu au evidențiat un potențial mutagenic special al alprostadilului. Studii privind carcinogenitatea nu au fost efectuate ca urmare a duratei de utilizare terapeutică, precum și datorită rezultatelor studiilor de toxicitate cronică și testelor de mutagenitate. Datele non-clinice nu au evidențiat potențialul teratogen al alprostadilului. Pridax nu afectează fertilitatea și dezvoltarea postnatală.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Etanol anhidru
Acid malic

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

Soluția preparată pentru perfuzare este stabilă timp de 24 ore în frigider (2°C - 8°C) și protejată de lumină. După 24 de ore, soluția trebuie aruncată.

Stabilitatea fizică și chimică a soluției reconstituite a fost verificată pentru 24 ore la 2°C - 8°C.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie administrat imediat după prima deschidere și reconstituire. Dacă nu este utilizat imediat, timpul și condițiile de păstrare înainte de a utiliza soluția pentru perfuzie sunt responsabilitatea utilizatorului. Timpul de stocare nu trebuie să ajungă la 24 de ore (la 2°C - 8°C), decât dacă reconstituirea a avut loc în condiții aseptice controlate și validate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi între 2°C-8°C, în ambalajul original.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare după diluarea medicamentului, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Pridax este disponibil într-o cutie cu 5 fiole din sticlă brună tip I, prevăzute cu punct de rupere de culoare verde, conținând 1 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fară cerințe speciale.

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

1-2 fiole de Pridax (=1-2 ml), respectiv 3 fiole (3 ml) se diluează în 50-250 ml soluție izotonă de clorură de sodiu în condiții aseptice până la obținerea unei soluții limpezi, incolore. Soluția astfel preparată va conține 20-40 (respectiv 60) micrograme alprostadil.

Soluția perfuzabilă trebuie pregătită chiar înainte de utilizare.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Gebro Pharma GmbH

Bahnhofbichl 13

A-6391 Fieberbrunn, Austria

Tel.: +43 5354 5300-0

Fax: +43 5354 5300 81534

e-mail: pharma@gebro.com

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

11909/2019/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Iunie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iunie 2019

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro> .