

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

АЛПРОСТАДИЛ

Регистрационный номер:

Торговое наименование: АЛПРОСТАДИЛ

Международное непатентованное или группировочное наименование: алпростадил.

Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для инфузий.

Состав

Состав (на 1 ампулу):

Дозировка

Дозировка

20 мкг

60 мкг

Действующее вещество:

Алпростадил

- 20,0 мкг

- 60,0 мкг

Вспомогательные вещества:

Альфадекс (α-циклодекстрин)

- 646,7 мкг

- 1940,0 мкг

Лактоза моногидрат

- 47,5 мг

- 47,5 мг

(в пересчете на безводное вещество)

Описание: лиофильная масса белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: препараты для лечения заболеваний сердца; другие препараты для лечения заболеваний сердца; простагландины.

Код АТХ: C01EA01.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия

Алпростадил – действующее вещество препарата, обладает сосудорасширяющими свойствами и увеличивает кровоток путем расслабления артерий и прекапиллярных сфинктеров. Алпростадил улучшает микроциркуляцию и улучшает реологические свойства крови. После внутривенной инфузии алпростадил способствует повышению эластичности эритроцитов и уменьшает агрегацию эритроцитов *ex vivo*.

In vitro алпростадил является активным ингибитором активации тромбоцитов у животных и человека.

Алпростадил ингибирует пролиферацию клеток гладкой мускулатуры сосудов (КГМС) *in vivo* в низкой наномолярной концентрации. При терапевтических дозах алпростадил ослабляет чрезмерно усиленную в рамках эксперимента митотическую активность КГМС

у кроликов и снижает количество активированных КГМС в периферических сосудах человека.

Кроме того, алпростадил ингибирует синтез холестерина в изолированных моноцитах человека зависимым от концентрации образом. Было продемонстрировано, что алпростадил снижает накопление холестерина в стенках сосудов у кроликов с атеросклеротическим повреждением и повышает активность рецепторов к липопротеидам высокой плотности в печени крыс, свиней и человека. Было показано, что алпростадил улучшает клеточный метаболизм путем повышения экстракции кислорода и глюкозы и использования их в ишемизированных тканях.

Фармакокинетика

Во время приготовления инфузионного раствора комплекс препарата распадается на составные части: алпростадил (PgE_1) и альфадекс (альфациклодекстрин). Таким образом, фармакокинетика этих двух субстанций не зависит от комплексообразования в лиофилизате.

Распределение

Алпростадил. У здоровых добровольцев средние концентрации эндогенного PgE_1 в плазме крови, измеренные во время и после 2-часовой внутривенной инфузии плацебо, находились в диапазоне 1–2 пг/мл. Во время 2-часовой внутривенной инфузии 60 мкг алпростадила концентрация PgE_1 в плазме быстро возростала до плато при концентрации около 6 пг/мл, после прекращения инфузии препарата концентрация PgE_1 в плазме крови в течение нескольких минут возвращалась к исходному уровню. Установлено, что уровень PgE_1 в плазме пропорционален вводимой дозе (скорость инфузии: 30 мкг/2 часа, 60 мкг/2 часа, 120 мкг/2 часа). Приблизительно 90 % PgE_1 , обнаруженного в плазме, связано с белком.

У здоровых добровольцев средние концентрации эндогенного PgE_0 в плазме крови, измеренные во время и после 2-часовой внутривенной инфузии плацебо, составляют приблизительно 1 пг/мл. Во время 2-часовой внутривенной инфузии 60 мкг алпростадила наблюдались концентрации PgE_0 в плазме крови примерно 13 пг/мл.

Метаболизм

Алпростадил. Ферментативное окисление C15-гидроксильной группы и ослабление двойной связи между C13 и C14 приводит к образованию первичных метаболитов 15-кето- PgE_1 , PgE_0 (13, 14-дигидро- PgE_1) и 15-кето- PgE_0 . В плазме крови человека были обнаружены только PgE_0 и 15-кето- PgE_0 . В отличие от метаболитов 15-кето, которые менее фармакологически активны, чем исходное соединение, PgE_0 по силе действия в большинстве случаев аналогичен PgE_1 .

Выведение

Алпростадил. После разложения первичных метаболитов путем бета- и омега-окисления более полярные метаболиты выводятся в течение 72 часов почками (88 %) и кишечником (12 %), полное выведение (92 %) осуществляется в течение 24 часов после введения. Не отмечалось появление неметаболизированного алпростадил в моче, также отсутствуют данные о задержке алпростадил или его метаболитов в тканях.

Альфадекс. В исследованиях на животных альфадекс имеет период полувыведения примерно 7 минут. Альфадекс выводится почками в неизмененном виде.

Показания к применению

АЛПРОСТАДИЛ показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет при хронических окклюзионных заболеваниях артерий III и IV стадий (по классификации Фонтейна), которым невозможно провести реваскуляризацию или после неудачной реваскуляризации. Внутривенное применение при лечении хронических облитерирующих заболеваний артерий IV стадии не рекомендуется.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к алпростадилу или к любому из вспомогательных веществ препарата.
- Сердечно-сосудистые заболевания, такие как: хроническая сердечная недостаточность III и IV функционального класса по Функциональной классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA); гемодинамически значимые нарушения ритма сердца; стеноз и/или недостаточность митрального и/или аортального клапана; неадекватно контролируемая ишемическая болезнь сердца; перенесенный в течение последних шести месяцев инфаркт миокарда.
- Тяжелая артериальная гипотензия.
- Перенесенное в течение последних шести месяцев нарушение мозгового кровообращения.
- Острый отек легких или отек легких в анамнезе у пациентов с сердечной недостаточностью.
- Инфильтративное заболевание легких.
- Тяжелая хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) или легочная веноокклюзионная болезнь (ЛВОБ).
- Заболевания печени, в том числе острое нарушение функции печени (повышение активности «печеночных» трансаминаз (аспартатаминотрансферазы,

аланинаминотрансферазы или гамма-глутамилтрансферазы) или известная тяжелая печеночная недостаточность, в том числе в анамнезе).

- Тяжелое нарушение функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) ≤ 29 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела), олигурия.
- Геморрагический диатез; источники активного или потенциального кровотечения, такие как острый эрозивный гастрит, активная язва желудка и/или двенадцатиперстной кишки или подозрение на внутримозговое кровоизлияние.
- Общие противопоказания для инфузионной терапии (например, хроническая сердечная недостаточность, отек легких и головного мозга, гипергидратация).
- Беременность и период грудного вскармливания.
- Детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

С осторожностью

- Артериальная гипотензия.
- Хроническая сердечная недостаточность I–II функционального класса по классификации NYHA.
- Легкие (СКФ 60–89 мл/мин/1,73 м²) и умеренные (СКФ 30–59 мл/мин/1,73 м²) нарушения функции почек.
- Пациенты, находящиеся на гемодиализе (введение препарата следует проводить в постдиализном периоде).
- Сахарный диабет I типа, особенно при обширных поражениях сосудов (у пациентов пожилого возраста).
- Одновременное применение лекарственных препаратов, снижающих артериальное давление.
- Следует проявлять осторожность у пациентов, получающих сопутствующие лекарственные препараты, которые могут повысить риск кровотечения, такие как антикоагулянты или ингибиторы агрегации тромбоцитов (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). У таких пациентов необходимо тщательно контролировать признаки и симптомы кровотечения.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Женщины репродуктивного возраста

Женщинам репродуктивного возраста следует использовать надежные методы контрацепции во время лечения.

Беременность и период грудного вскармливания

Применение препарата при беременности противопоказано. При необходимости назначения препарата грудное вскармливание следует прекратить.

Фертильность

По данным доклинических исследований алпростадил не оказывает никаких нежелательных реакций на фертильность.

Способ применения и дозы

Режим дозирования

Внутриартериальное введение III и IV стадия хронических облитерирующих заболеваний (по классификации Фонтейна)

Для дозировки 20 мкг: Растворить содержимое одной ампулы препарата АЛПРОСТАДИЛ (соответствует 20 мкг алпростадил) в 50 мл изотонического 0,9 % раствора натрия хлорида для инъекций.

При отсутствии других предписаний содержимое половины ампулы препарата (соответствует 10 мкг алпростадил) вводить внутриартериально в течение 60–120 минут при использовании устройства для инфузии. При необходимости (особенно при наличии некроза, под строгим контролем переносимости препарата) дозу можно увеличить до одной ампулы, содержащей 20 мкг алпростадил, если переносимость является удовлетворительной. Эта дозировка обычно применяется для однократной ежедневной инфузии.

Если внутриартериальная инфузия проводится через введенный катетер, в зависимости от переносимости и тяжести заболевания рекомендуется доза 0,1–0,6 нг/кг массы тела/минуту с введением препарата в течение 12 часов (соответствует $\frac{1}{4}$ – $1\frac{1}{2}$ ампулам препарата).

Для дозировки 60 мкг: Растворить содержимое одной ампулы (соответствует 60 мкг алпростадил) в 50–250 мл изотонического 0,9 % раствора натрия хлорида для инъекций.

При отсутствии других предписаний содержимое 1/6 ампулы (соответствует 10 мкг алпростадил) вводить внутриартериально в течение 60–120 минут при использовании устройства для инфузии. При необходимости (особенно при наличии некроза, под строгим контролем переносимости препарата) дозу можно увеличить до 1/3 ампулы (соответствует 20 мкг алпростадил). Эта дозировка обычно применяется для однократной ежедневной инфузии.

Внутривенная инфузия III стадия хронических облитерирующих заболеваний (по классификации Фонтейна)

Для дозировки 20 мкг: Растворить содержимое двух ампул препарата АЛПРОСТАДИЛ (соответствует 40 мкг алпростадил) в 50–250 мл изотонического 0,9 % раствора натрия

хлорида для инъекций и вводить приготовленный раствор инфузионно внутривенно в течение 2 часов. Эта доза применяется внутривенно дважды в день.

Или содержимое трех ампул (60 мкг алпростадил), разведенное в 50–250 мл изотонического 0,9 % раствора натрия хлорида для инъекций, вводить инфузионно внутривенно в течение 2 часов 1 раз в день.

Для дозировки 60 мкг: Растворить содержимое одной ампулы (соответствует 60 мкг алпростадил) в 50–250 мл изотонического 0,9 % раствора натрия хлорида для инъекций и вводить приготовленный раствор инфузионно внутривенно в течение 2 часов 1 раз в день.

Продолжительность введения

После 3 недель лечения препаратом АЛПРОСТАДИЛ следует решить, будет ли продолжение инфузии давать клинические преимущества. Если терапевтический успех не был достигнут, лечение должно быть прекращено.

Не следует превышать общий период лечения, составляющий 4 недели.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с нарушенной функцией почек (концентрация креатинина в сыворотке крови более 1,5 мг/дл) внутривенное введение препарата начинают с 20 мкг (1 ампула с лиофилизатом по 20 мкг алпростадил или 1/3 ампулы с лиофилизатом по 60 мкг алпростадил), вводя его дважды в день в течение двух часов. В зависимости от общего клинического проявления дозу можно увеличить до нормальной дозы, указанной выше, в течение 2–3 дней.

Пациентам с почечной недостаточностью или пациентам, которых можно отнести к группе риска в связи с нарушением функции сердца, объем вводимой при инфузии жидкости следует ограничить до 50–100 мл в сутки во избежание появления симптомов гипергидратации. Инфузию следует проводить с помощью инфузионных насосов.

Продолжительность терапии не должна превышать 3–4 недели.

Пациенты с легкими (СКФ 60–89 мл/мин/1,73 м²) и умеренными (СКФ 30–59 мл/мин/1,73 м²) нарушениями функции почек должны находиться под тщательным наблюдением (контроль водного баланса и функции почек).

Дети

Применение алпростадил у детей в возрасте до 18 лет противопоказано, так как эффективность и безопасность препарата в педиатрической популяции не изучались.

Способ применения

Вводить только внутривенно или внутриартериально в виде инфузий. Препарат нельзя вводить болюсно!

Внутривенное введение при лечении хронических облитерирующих заболеваний артерий IV стадии (по классификации Фонтейна) не рекомендуется.

Готовить раствор необходимо непосредственно перед проведением инфузии в асептических условиях. Лиофилизат растворяется сразу после добавления изотонического 0,9 % раствора натрия хлорида. Сначала раствор может получиться молочно-мутным. Этот эффект создается за счет пузырьков воздуха. Через короткое время раствор становится прозрачным, бесцветным. После восстановления раствор рекомендуется использовать сразу. Исследования стабильности показали, что приготовленный к применению раствор препарата АЛПРОСТАДИЛ может храниться при температуре 25 ± 2 °C до 12 часов.

Побочное действие

Возможные нежелательные реакции сгруппированы в соответствии с системно-органный классификацией и с частотой их возникновения согласно классификации Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ): очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (не может быть оценена на основании имеющихся данных).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: редко – тромбоцитопения, лейкопения, лейкоцитоз.

Нарушения со стороны иммунной системы: нечасто – аллергические реакции (реакции гиперчувствительности, такие как кожная сыпь, лихорадочные реакции, потоотделение, озноб); очень редко – анафилактические или анафилактоидные реакции.

Нарушения со стороны нервной системы: часто – головная боль, сенсорное нарушение на больной конечности; редко – спутанность сознания, судороги центрального генеза; частота неизвестна – нарушение мозгового кровообращения.

Нарушения со стороны сердца: нечасто – тахикардия, стенокардия; редко – аритмия, бивентрикулярная сердечная недостаточность; частота неизвестна – инфаркт миокарда.

Нарушения со стороны сосудов: нечасто – снижение систолического артериального давления; частота неизвестна – кровотечение.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: редко – отек легких; частота неизвестна – диспноэ.

Желудочно-кишечные нарушения: нечасто – диарея, тошнота, рвота; частота неизвестна – желудочно-кишечное кровотечение.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: редко – повышение активности «печеночных» трансаминаз.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто – покраснение, отек, «прилив» крови.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани: нечасто – суставные симптомы, дискомфорт в суставах; очень редко – обратимый гиперостоз длинных трубчатых костей при длительном применении (более 4-х недель лечения).

Общие нарушения и реакции в месте введения: очень часто – боль, эритема и отек конечности, в которую вводили препарат, после внутриартериального введения; часто – аналогичные симптомы при внутривенном введении. Кроме того, покраснение вены, которая используется для инфузии, боль, головная боль; после внутриартериального введения: ощущение жара, ощущение распирания, локальный отек, парестезия; нечасто – профузное потоотделение, озноб, лихорадка, после внутривенного введения: ощущение жара, ощущение распирания, локальный отек, парестезия; частота неизвестна – флебит на участке инъекции, тромбоз, кровотечение в месте введения катетера.

Передозировка

Симптомы

Передозировка препаратом АЛПРОСТАДИЛ может проявляться выраженным снижением артериального давления и рефлекторной тахикардией. Возможно развитие вазовагальных реакций с бледностью кожных покровов, повышенным потоотделением, тошнотой и рвотой, ишемии миокарда и сердечной недостаточности. Возможны боль, отек и покраснение кожи в месте инфузии.

Лечение

В случае передозировки или симптомов передозировки необходимо уменьшить дозу препарата или немедленно прекратить инфузию. При значительном снижении артериального давления пациенту в положении «лежа» необходимо приподнять ноги. При сохранении симптомов необходимо провести комплексное обследование сердца. При необходимости для стабилизации артериального давления следует применять лекарственные препараты (например, симпатомиметики). В случае серьезных сердечно-сосудистых осложнений (например, ишемии миокарда, сердечной недостаточности) инфузия должна быть немедленно прекращена.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Алпростадил может усиливать эффект гипотензивных средств, вазодилататоров.

Поскольку алпростадил является *in vitro* слабым ингибитором агрегации тромбоцитов, следует проявлять осторожность при одновременном применении алпростадила у

пациентов, принимающих антикоагулянты и/или антиагреганты, т.к. это может увеличить вероятность кровотечения.

Поскольку алпростадил может усилить действие любого препарата, снижающего артериальное давление (например, антигипертензивных препаратов, сосудорасширяющих препаратов), у пациентов, получающих эти препараты, следует проводить интенсивный мониторинг артериального давления.

Необходимо учитывать, что взаимодействия препаратов возможны и в том случае, если вышеперечисленные средства применялись незадолго до того, как была начата терапия алпростадилем.

Особые указания

Препарат нельзя вводить болюсно!

Алпростадил должен применяться только врачами, которые имеют опыт лечения окклюзионной болезни периферических артерий и которые владеют современными методами контроля сердечно-сосудистой системы и имеют навыки работы с соответствующим оборудованием.

Пациенты с ишемической болезнью сердца, а также пациенты с периферическими отеками и нарушениями функции почек (сывороточный креатинин более 1,5 мг/дл) должны находиться под наблюдением в стационаре в течение одного дня после прекращения применения препарата.

Пациенты с легкими (СКФ 60–89 мл/мин/1,73 м²) и умеренными (СКФ 30–59 мл/мин/1,73 м²) нарушениями функции почек должны находиться под тщательным наблюдением (контроль водного баланса и функции почек).

У пациентов с хронической сердечной недостаточностью I–II функционального класса по классификации NYHA особое внимание следует уделять контролю нагрузки объема раствора-носителя. Пациенты, получающие терапию препаратом, должны тщательно наблюдаться при введении каждой дозы. При необходимости следует проводить частый контроль функций сердечно-сосудистой системы, включающий мониторинг артериального давления, частоты сердечных сокращений и баланса жидкости (включая контроль массы тела), измерение центрального венозного давления или эхокардиографическое исследование. Для того чтобы избежать симптомов гипергидратации, объем вливания АЛПРОСТАДИЛА не должен превышать 50–100 мл/день (инфузионный дозатор) и должно строго соблюдаться время инфузии (см. раздел «Способ применения и дозы»). Перед выпиской пациента необходимо убедиться в том, что состояние сердечно-сосудистой системы стабильно.

При повреждении ампулы лиофилизат становится влажным и клейким и сильно уменьшается в объеме. В этом случае применять препарат нельзя.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Алпростадил может вызывать снижение систолического артериального давления и тем самым снижать способность к управлению транспортными средствами и занятию другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий, 20 мкг, 60 мкг.

По 20 или 60 мкг действующего вещества помещают в ампулу с точкой или кольцом излома из бесцветного нейтрального стекла с классом сопротивления гидролизу HGA1 (первый гидролитический) вместимостью 5 мл.

5 ампул помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной.

1, 2, 4 или 5 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

5 или 10 ампул вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона с гофрированным вкладышем.

Упаковка для стационаров. 10 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

50 или 100 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в коробку из картона гофрированного.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель

Российская Федерация

ООО «Эллара»

601122, Владимирская обл., Петушинский район, г. Покров, ул. Франца Штольверка, д. 20,
стр. 2

Владелец регистрационного удостоверения и организация, принимающая претензии потребителей

Российская Федерация

ООО «Эллара»

601122, Владимирская обл., Петушинский район, г. Покров, ул. Франца Штольверка, д. 20

Тел./факс: +7 (49243) 6-42-22, +7 (49243) 6-42-24

Адрес электронной почты: info@ellara.ru