МИНЗДРАВ РОССИИ
П N012232/01-230119
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
Алпростан®

Регистрационное удостоверение: П N012232/01.

Торговое наименование: Алпростан®.

Международное непатентованное наименование: алпростадил.

Лекарственная форма: концентрат для приготовления раствора для инфузий.

Состав

Каждая ампула (0,2 мл) содержит: *активное вещество:* алпростадил – 0,1 мг; *вспомогательные вещества*: этанол до 0,2 мл.

Описание: прозрачный, бесцветный раствор.

Фармакотерапевтическая группа: вазодилатирующее средство – простагландина E_1 аналог синтетический.

Код АТХ: C01EA01.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Алпростадил (синтетический аналог естественного простагландина E_1($ПГЕ_1$)) является сосудорасширяющим, ангиопротекторным лекарственным средством. Действует комплексно, улучшая микроциркуляцию и периферическое кровообращение, вызывает вазодилатацию на уровне артериол, прекапиллярных сфинктеров, мышечных артерий. Улучшает реологические свойства крови, способствуя повышению эластичности эритроцитов; оказывает влияние на гемокоагуляцию, уменьшая адгезию и агрегацию тромбоцитов. Обладает фибринолитическим эффектом. Оказывает антиатерогенное действие, замедляя активацию нейтрофилов, чрезмерную пролиферацию клеток сосудистой стенки.

Снижает общее периферическое сосудистое сопротивление, артериальное давление (АД), рефлекторно увеличивает частоту сердечных сокращений (ЧСС), что приводит к увеличению сердечного выброса. Стимулирует гладкую мускулатуру кишечника, мочевого пузыря и матки, подавляет секрецию желудочного сока.

Фармакокинетика

Период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет около 10 с. Метаболизируется в легких при однократном пассаже до 60-90 %, в результате ферментативного окисления образуются три биологически активных метаболита: 15-кето-$ПГЕ_1$, 15-кето-13,14-дигидро-$ПГЕ_1$ и

13,14-дигидро-ПГЕ$_1$ (ПГЕ$_0$). Кето-метаболиты обладают более низким по сравнению с алпростадилом биологическим эффектом, метаболит 13,14-дигидро-ПГЕ$_1$ (ПГЕ$_0$) обладает сравнимым с ПГЕ$_1$ действием. Важным является тот факт, что ПГЕ$_0$ действует длительнее, период его полувыведения составляет около 1 мин (α-фаза) и 30 мин (β-фаза).

По всей вероятности, фармакодинамический эффект в основном вызван именно этим биологически активным стабильным метаболитом. Основные метаболиты выводятся почками – до 88 % и кишечником – до 12 %.

Показания к применению

- Необходимость временного поддержания функционирования артериального протока до момента проведения корригирующей операции при врожденных *ductus*-зависимых пороках сердца у новорожденных (в том числе при атрезии легочной артерии, стенозе легочной артерии, атрезии трехстворчатого клапана, тетраде Фалло, коарктации аорты, атрезии левых отделов сердца, прерывании дуги аорты со стенозом клапана, транспозиции магистральных артерий, комбинированной либо нет с другими пороками);
- хронические облитерирующие заболевания артерий III и IV стадии (по классификации Фонтейна) у пациентов, которым невозможно провести реваскуляризацию или после неудачной реваскуляризации.

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

Противопоказания

Применение у новорожденных:

- повышенная чувствительность к алпростадилу или другим компонентам препарата;
- респираторный дистресс-синдром;
- персистирующий открытый артериальный проток.

При хронических облитерирующих заболеваниях артерий:

- повышенная чувствительность к алпростадилу или другим компонентам препарата;
- хроническая сердечная недостаточность III-IV функционального класса по NYHA;
- обострение течения ишемической болезни сердца, перенесенный в последние шесть месяцев инфаркт миокарда;
- митральный и/или аортальный стеноз и/или недостаточность;
- острый отек легких или наличие отека легких в анамнезе пациентов с сердечной недостаточностью;
- тяжелая степень хронической обструктивной болезни легких или легочное вено окклюзионное заболевание;

- инфильтративное заболевание легких;
- заболевания, сопровождающиеся повышенным риском возникновения кровотечений (язвенная болезнь желудка и/или двенадцатиперстной кишки);
- сопутствующая терапия сосудорасширяющими или антикоагулянтными лекарственными средствами;
- нарушение мозгового кровообращения в течение последних 6 месяцев;
- тяжелая артериальная гипотензия;
- острая печеночная недостаточность (повышение активности аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы или гамма-глутамилтрансферазы) или тяжелая печеночная недостаточность, в том числе в анамнезе;
- общие противопоказания для инфузионной терапии (например, хроническая сердечная недостаточность, отек и гипергидратация легких или мозга);
- беременность и период грудного вскармливания;
- сопутствующая терапия сосудорасширяющими и антикоагулянтными лекарственными средствами;
- гемодинамически значимые нарушения сердечного ритма;
- нарушения функции почек (олигурия) (СКФ <30 мл/мин/1,73 м^2).

С осторожностью

Применение у новорожденных

Следует соблюдать осторожность у новорожденных, особенно в случае брадипноэ, артериальной гипотензии, тахикардии и лихорадочных состояний.

Простагландин E_1 является серьезным блокатором агрегации тромбоцитов, поэтому препарат алпростадил должен применяться у новорожденных с большой осторожностью в связи с риском развития кровотечения.

При хронических облитерирующих заболеваниях артерий

При артериальной гипотензии, сердечно-сосудистой недостаточности (особое внимание следует уделять снижению нагрузки за счет объема растворителя). Следует с осторожностью применять препарат алпростадил у пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа, получающих инсулин, особенно при диабетической ангиопатии; у пациентов, находящихся на гемодиализе (лечение препаратом следует проводить в постдиализном периоде).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Женщины репродуктивного возраста

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

Беременности и период грудного вскармливания

Применение препарата во время беременности противопоказано. При необходимости назначения в период грудного вскармливания, грудное вскармливание следует прекратить.

Фертильность

По данным доклинических исследований алпростадил не оказывает никаких нежелательных реакций со стороны фертильности.

Способ применения и дозы

Рекомендуемое разведение препарата Алпростан®, концентрат для приготовления раствора для инфузий

Готовить раствор необходимо непосредственно перед выполнением инфузии с соблюдением асептических условий. Раствор рекомендуется использовать сразу после приготовления, возможно временное хранение полученного раствора не более 24 ч при температуре 2-8 °С.

Следует избегать прямого контакта концентрата с пластиковыми поверхностями. Поэтому рекомендуется вводить концентрат в готовый раствор декстрозы (глюкозы) или натрия хлорида, во избежание контакта со стенками контейнера.

1 ампулу препарата Алпростан® (0,2 мл) разводят в 9,8 мл 0,9% раствора натрия хлорида или 5 % или 10 % раствора декстрозы (глюкозы), таким образом получают концентрацию 100 мкг алпростадила в 10 мл раствора. Для введения этот исходный раствор разводят 0,9 % раствором натрия хлорида или 5 % водным раствором декстрозы (глюкозы) до конечного объема 100-250 мл.

При необходимости временного поддержания функционирования артериального протока у новорожденных

Начальная доза препарата Алпростан® составляет 0,01-0,05 мкг/кг/мин. Вводят через центральный венозный катетер (или через пупочную артерию в артериальный проток), с помощью автоматического инфузионного насоса. После достижения эффекта, при улучшении оксигенации или при увеличении системного артериального давления и pH крови, скорость инфузии можно снижать до наименьшей дозы (0,01-0,02 мкг/кг/мин) при сохранении эффекта. В исключительных случаях, если первоначальная дозировка не приносит эффекта, то возможно увеличить дозу до 0,1 мкг/кг/мин. Серьезные побочные эффекты являются причиной снижения дозировки.

При приеме необходимо контролировать жизненно важные функции, гемодинамические параметры и кислотно-щелочной баланс и газовый состав крови.

Препарат применяют за 2-3 дня до запланированной даты операции. Однако после тщательной оценки пользы и риска для пациента можно проводить терапию в течение более длительного периода (до 3-х недель).

При хронических облитерирующих заболеваниях артерий конечностей

Препарат Алпростан® назначают внутривенно в дозе от 50 мкг до 200 мкг 1 раз в сутки. В качестве растворителя используют 200-500 мл 0,9 % раствора натрия хлорида или 5 % или 10 % раствора декстрозы (глюкозы), продолжительность инфузии должна составлять не менее 2 ч. Раствор следует готовить непосредственно перед введением.

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

У пациентов с нарушенной функцией почек (концентрация креатинина в сыворотке крови более 1,5 мг/дл) внутривенное введение препарата Алпростан® начинают с 20 мкг, вводя его в течение 2 ч. При необходимости через 2-3 дня разовую дозу 20 мкг увеличивают до 40-60 мкг.

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 гипергидрации. Инфузию следует проводить с помощью инфузионных насосов.

Продолжительность терапии в среднем составляет 14 дней, при положительном терапевтическом эффекте лечение препаратом можно продолжить еще в течение 7-14 дней. Курс лечения не должен превышать 3-4 недели. При отсутствии положительного эффекта в течение 2 недель от начала терапии дальнейшее применение препарата следует прекратить.

Клинический эффект носит долговременный характер и может проявляться с определенной задержкой по окончании курса лечения.

Побочное действие

Частота возникновения нежелательных реакций определялась в соответствии с классификацией Всемирной Организации Здравоохранения: очень часто (≥ 1/10); часто (≥ 1/100 и < 1/10); нечасто (≥ 1/1000 и < 1/100); редко (≥ 1/10000 и < 1/1000); очень редко (< 1/10000), частота неизвестна (не может быть подсчитана на основании имеющихся данных).

Применение у новорожденных

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: часто – диссеминированная внутрисосудистая коагулопатия; частота неизвестна – анемия, тромбоцитопения.

Нарушение со стороны обмена веществ и питания: частота неизвестна – гипогликемия.

Нарушения со стороны нервной системы: часто – судороги; частота неизвестна – сонливость.

Нарушения психики: частота неизвестна – раздражительность.

Нарушения со стороны сердца: часто – брадикардия, тахикардия; нечасто – острая сердечная недостаточность, фибрилляция желудочков, атриовентрикулярная блокада 2 степени, наджелудочковая тахикардия.

Нарушения со стороны сосудов: часто – снижение АД; нечасто – ломкость сосудов; частота неизвестна – шок, кровотечение, гиперемия кожных покровов.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: очень часто – дыхательная недостаточность, остановка дыхания; нечасто – брадипноэ, одышка, тахипноэ, включая угнетение дыхания.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: часто – диарея; нечасто – дозозависимая гиперплазия слизистой оболочки привратника желудка, обструкция привратника желудка, гипертрофия слизистой желудка; частота неизвестна – перитонеальные симптомы.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: нечасто – экзостоз трубчатых костей; частота неизвестна – гиперостоз, напряжение мышц шеи.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: нечасто – гипербилирубинемия.

Нарушения со стороны почек и мочевыделительной системы: нечасто – анурия, гематурия, почечная недостаточность.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: очень часто – транзиторная лихорадка, гипертермия; часто – расширение подкожных сосудов (гиперемия); нечасто – гипотермия, тахифилаксия.

Лабораторные и инструментальные данные: нечасто – гиперкапния, гиперкалиемия.

При хронических облитерирующих заболеваниях артерий

Нарушения со стороны иммунной системы: редко – аллергическая реакция.

Нарушения со стороны нервной системы: часто – головная боль, головокружение.

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

Нарушения со стороны сердца: редко – тахикардия, стенокардия, острая сердечная недостаточность, остановка сердца.

Нарушения со стороны сосудов: часто – снижение артериального давления, ортостатическая гипотензия.

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

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: часто – ощущение дискомфорта в эпигастральной области, тошнота, рвота, диарея.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: частота неизвестна – гиперостоз.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: нечасто – анурия, гематурия, почечная недостаточность.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: очень часто – появление признаков флебита проксимальнее места введения, признаки воспаления исчезают через несколько часов после прекращения инфузии или изменения места введения; часто – ощущение недомогания; частота неизвестна – озноб, повышенная утомляемость.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: частота неизвестна – повышенная потливость, кожная сыпь, кожный зуд, крапивница.

Лабораторные и инструментальные данные: нечасто – гиперкалиемия или гипокалиемия, гипогликемия, транзиторное повышение активности «печеночных» трансаминаз в сыворотке крови; частота неизвестна – увеличение титра С-реактивного белка в плазме крови.

При появлении побочных эффектов дозу препарата следует снизить.

Передозировка

Применение у новорожденных

Симптомы: апноэ, брадикардия, гипертермия, снижение АД, гиперемия кожных покровов. В случае апноэ и брадикардии инфузию необходимо прекратить.

Лечение: симптоматическая терапия. В случае гипертермии, снижения АД или гиперемии лечение продолжают, соблюдая осторожность, скорость инфузии необходимо уменьшить до исчезновения симптомов. В случае возникновения признаков угнетения дыхательного центра показана искусственная вентиляция легких.

При хронических облитерирующих заболеваниях артерий

Симптомы: снижение АД, гиперемия кожных покровов, общая слабость, учащение частоты сердечных сокращений. Возможно развитие вазовагальных реакций с бледностью кожных покровов, повышенным потоотделением, тошнотой и рвотой, что может сопровождаться ишемией миокарда и симптомами сердечной недостаточности, а также возможны боли, отек и покраснение ткани в месте инфузии.

Лечение: при симптомах передозировки необходимо уменьшить дозу препарата или прекратить инфузию. При выраженном снижении АД пациента необходимо положить и приподнять ноги. При сохранении симптомов необходимо использовать симпатомиметики.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

При одновременном применении алпростадила усиливается действие антигипертензивных и сосудорасширяющих лекарственных средств. При одновременном применении алпростадила с антикоагулянтными и антиагрегантными средствами усиливается риск кровотечения.

В комбинации с цефамандолом, цефоперазоном, цефатетаном и тромболитиками увеличивается риск развития кровотечения.

Адреномиметики (эпинефрин (адреналин), норэпинефрин (норадреналин)) снижают вазодилатирующий эффект алпростадила.

Нет данных о взаимодействии между алпростадилом и стандартной терапией, применяемой у новорожденных (или младенцев) с врожденными пороками сердца Стандартная терапия включает антибиотики, такие как пенициллин или гентамицин, сосудосуживающие препараты, такие как допамин или изопротеренол, сердечные гликозиды и диуретики, такие как фуросемид.

Особые указания

Применение у новорожденных

Препарат алпростадил могут применять только врачи, имеющие опыт в ангиологии, знакомые с современными методами непрерывного контроля за состоянием сердечно-сосудистой системы и имеющие для этого соответствующее оборудование и оборудование для детской реанимации.

В период лечения необходим контроль гемодинамических показателей кислотно-щелочного баланса, биохимических показателей крови, свертывающей системы крови (при нарушениях свертывающей системы крови или при одновременной терапии препаратами, оказывающими влияние на свертывающую систему).

У 10-12 % новорожденных с врожденными дефектами сердца может наблюдаться остановка дыхания при воздействии алпростадила. Апноэ чаще всего наблюдается у новорожденных с массой тела менее 2 кг при рождении, и наиболее часто возникает в течение первого часа введения лекарства. Поэтому препарат алпростадил следует применять под постоянным контролем артериального давления, при наличии условий для проведения искусственной вентиляции легких (ИВЛ).

Препарат алпростадил следует вводить за кратчайшее время и в наименьшей дозировке, способной привести к желаемому терапевтическому эффекту. Риск продолжительного введения следует оценивать по отношению к пользе, получаемой при введении пациенту младенческого возраста.

При продолжительном введении алпростадила у новорожденных наблюдался кортикальный рост трубчатых костей. Кортикальный рост у детей имел обратное развитие после отмены лекарства.

Препарат алпростадил противопоказан к использованию у новорожденных (или младенцев) с респираторным дистресс-синдромом. Всегда должен проводиться дифференциальный диагноз между респираторным дистресс-синдромом и врожденным пороком сердца с цианозом (ограничение легочного кровотока). Диагноз должен опираться на присутствие цианоза (показатель парциального давления кислорода в крови (pO_2) менее 40 мм.рт.ст.) и наличие рентгенологических признаков ограничения легочного кровотока.

Артериальное давление должно контролироваться катетером в пупочной артерии, аускультативно или при помощи доплерографии. Если артериальное давление значительно падает, то скорость введения должна быть немедленно уменьшена.

Применение препарата алпростадил у новорожденных (или младенцев) может привести к обструкции привратника желудка на фоне гиперплазии слизистой оболочки антральной части желудка. Возникновение данного явления связано с продолжительностью лечения и общей дозой лекарства. За новорожденными (или младенцами), которые получают алпростадил в рекомендуемых дозах в течение более 120 ч, необходимо осуществлять контроль возможных проявлений антральной гиперплазии слизистой и обструкции привратника желудка.

У новорожденных (или младенцев) с редуцированным легочным кровотоком насыщение кислородом увеличивается обратно пропорционально величине pO_2, т.е. наилучший ответ на терапию возникает у пациентов с низкими величинами pO_2 (менее 40 мм рт.ст.), в то время как пациенты с высокими величинами pO_2 (более 40 мм рт. ст.) обычно имеют минимальный ответ. У новорожденных (или младенцев) с редуцированным легочным кровотоком эффективность алпростадила определяется увеличением показателя насыщения крови кислородом, повышением системного АД и pH крови.

При хронических облитерирующих заболеваниях артерий

Пациенты с ишемической болезнью сердца, почечной недостаточностью (креатинин сыворотки крови более 150 мкмоль/л) должны находиться под наблюдением в стационаре во время лечения препаратом алпростадил и в течение 1 дня после прекращения лечения.

Во избежание появления симптомов гипергидратации у таких пациентов объем вводимой жидкости, по возможности не должен превышать 50-100 мл в день. Необходимо динамическое наблюдение за состоянием пациента (контроль АД и частоты сердечных сокращений), при необходимости – контроль массы тела, баланса жидкости, измерение центрального венозного давления или эхокардиография.

У пациентов с хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей применение препарата алпростадил является частью комплексного лечения, клинический эффект носит длительный характер и может проявляться с определенной задержкой после окончании курса лечения.

Флебит (проксимальнее места введения), как правило, не является причиной для прекращения терапии, признаки воспаления исчезают через несколько часов после прекращения инфузии или изменения места введения, специфического лечения в подобных случаях не требуется. Катетеризация центральной вены позволяет снизить частоту проявления данного побочного действия препарата.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Следует учитывать, что применение препарата алпростадил может сопровождаться потенциальными системными проявлениями в виде снижения артериального давления, головокружения или повышенной утомляемости, которые обычно исчезают вскоре после прекращения инфузии вследствие короткого биологического периода полувыведения активного вещества. Поэтому необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и механизмами и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

Концентрат для приготовления раствора для инфузий 0,1 мг/0,2 мл.

По 0,2 мл препарата в ампулах бесцветного стекла. По 5 ампул помещены в формованный контейнер из ПВХ. По 2 формованных контейнера (10 ампул) вместе с инструкцией по применению помещены в картонную пачку.

Условия хранения

Хранить при температуре от 1 °С до 5 °С. Не замораживать!

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Препарат нельзя применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель

Зентива к.с., У кабеловны 130, 102 37, Прага 10, Долни Мехолупы, Чешская Республика.

Владелец регистрационного удостоверения

АО «Санофи Россия», 125009, Россия, г. Москва, ул. Тверская, д. 22.

Претензии по качеству препарата направлять по адресу

АО «Санофи Россия»,

125009, Россия, г. Москва, ул. Тверская, д. 22;

тел.: +7 (495) 721-14-00; факс: +7 (495) 721-14-11.

Старший менеджер по регистрации Айриян И.К.