МИНЗДРАВ РОССИИ
П N012232/01-011214
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

АЛПРОСТАН® ЗЕНТИВА

Регистрационное удостоверение:

Торговое название препарата: АЛПРОСТАН® ЗЕНТИВА

Международное непатентованное название препарата: 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, рефлекторно увеличивает частоту сердечных сокращений, что приводит к увеличению

сердечного выброса. Стимулирует гладкую мускулатуру кишечника, мочевого пузыря и матки, подавляет секрецию желудочного сока.

Фармакокинетика

Период полувыведения составляет около 10 секунд. 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 (альфа-фаза) и 30 мин (бета-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 ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ

- 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 – IV стадии (по классификации Фонтейна).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

При хронических облитерирующих заболеваниях артерий

- Повышенная чувствительность к алпростадилу или к любому вспомогательному веществу препарата;
- беременность и период грудного вскармливания;
- инфаркт миокарда в течение последних шести месяцев, подострый инфаркт миокарда, тяжёлая стабильная форма стенокардии или нестабильная форма стенокардии, хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, серьезные нарушения сердечного ритма;

- бронхообструктивный синдром тяжёлой степени с признаками дыхательной недостаточности; отек легких; инфильтративные изменения в легких, подтвержденные с помощью клинического и рентгенологического обследования;
- выраженные хронические нарушения функции печени или острая печеночная недостаточность;
- одновременное применение с сосудорасширяющими и антикоагулянтными средствами;
- отек головного мозга;
- олигурия;
- гипергидратация;
- существующий риск геморрагических осложнений (геморрагический инсульт, язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки, полиферативная ретинопатия с кровотечением, множественные травмы и т.д.).

У новорожденных

- повышенная чувствительность к алпростадилу или к любому вспомогательному веществу препарата;
- респираторный дистресс-синдром;
- персистирующий открытый артериальный проток.

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

При артериальной гипотензии, сердечно-сосудистой недостаточности (особое внимание следует уделять снижению нагрузки за счёт объёма растворителя). Следует с осторожностью применять препарат АЛПРОСТАН® ЗЕНТИВА 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).

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 АЛПРОСТАН® ЗЕНТИВА должен применяться у новорожденных с большой осторожностью в связи с риском развития кровотечения.

ПРИМЕНЕНИЕ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

Применение препарата во время беременности и в период грудного вскармливания противопоказано.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Рекомендуемое разведение препарата АЛПРОСТАН® ЗЕНТИВА, 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 глюкозы или натрия хлорида, во избежание контакта со стенками контейнера.

1 ампулу препарата АЛПРОСТАН® ЗЕНТИВА (0,2 мл) разводят в 9,8 мл 0,9% раствора натрия хлорида или 5 % или 10 % раствора 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 глюкозы до конечного объема 100-250 мл.

Поддержание проходимости открытого артериального протока у новорожденных.

Начальная доза препарата АЛПРОСТАН® ЗЕНТИВА 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 лечении взрослых пациентов с хроническими облитерирующими заболеваниями артерий конечностей препарат АЛПРОСТАН® ЗЕНТИВА 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 глюкозы, продолжительность инфузии должна составлять не менее 2 ч. Раствор следует готовить непосредственно перед введением. Продолжительность курса лечения в среднем составляет 14 дней, при

положительном эффекте лечение препаратом можно продолжить ещё в течение 7-14 дней. Курс лечения не должен превышать 4 недели. При отсутствии положительного эффекта в течение 2 недель от начала терапии дальнейшее применение препарата следует прекратить.

При нарушении функции почек (концентрация креатинина в сыворотке крови более 150 мкмоль/л) внутривенное введение начинают с 20 мкг. При необходимости через 2–3 дня разовую дозу увеличивают до 40–60 мкг. Для пациентов с почечной и сердечной недостаточностью максимальный объём вводимой жидкости – 50–100 мл/сут. Курс лечения – 4 недели.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Частота побочных реакций определялась соответственно следующей градации (классификация Всемирной Организации Здравоохранения):

- очень частые – более 1/10,
- частые – от более 1/100 до менее 1/10,
- нечастые – от более 1/1000 до менее 1/100,
- редкие – от более 1/10000 до менее 1/1000,
- очень редкие – от менее 1/10000, включая отдельные сообщения,
- частота неизвестна – по имеющимся данным определить частоту встречаемости побочного эффекта не представляется возможным.

При хронических облитерирующих заболеваниях артерий

Нарушения со стороны иммунной системы: редкие – аллергическая реакция.

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

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

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

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

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

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: частые – 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: нечастые – анурия, гематурия, почечная недостаточность.

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

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

Лабораторные и инструментальные данные: нечастые – 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.

Применение у новорожденных

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

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

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

Нарушения психики: частота неизвестна – раздражительность.

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

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

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

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

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

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

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

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

Лабораторные и инструментальные данные: нечастые – гиперкапния, гиперкалиемия.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

У новорожденных

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

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

У взрослых

Симптомы: снижение артериального давления, 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, отёк 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 – адреналин, 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

Препарат АЛПРОСТАН® ЗЕНТИВА 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 АЛПРОСТАН® ЗЕНТИВА следует применять под постоянным контролем артериального давления, при наличии условий для проведения искусственной вентиляции легких (ИВЛ).

Препарат АЛПРОСТАН® ЗЕНТИВА 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 АЛПРОСТАН® ЗЕНТИВА противопоказан к использованию у новорожденных (или младенцев) с респираторным дистресс-синдромом. Всегда должен проводится 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 АЛПРОСТАН® ЗЕНТИВА 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 часов, 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.

Пациенты с ишемической болезнью сердца, почечной недостаточностью (креатинин сыворотки крови более 150 мкмоль/л) должны находиться под наблюдением в стационаре во время лечения препаратом АЛПРОСТАН® ЗЕНТИВА 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 АЛПРОСТАН® ЗЕНТИВА 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 АЛПРОСТАН® ЗЕНТИВА 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 препарат следует в сухом, защищённом от света месте 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

По рецепту.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

ЗЕНТИВА к.с., Чешская Республика

У кабеловны 130, 102 37, Прага 10, Долни Мехолупы, Чешская Республика

ПРЕТЕНЗИИ ПО КАЧЕСТВУ ПРЕПАРАТА НАПРАВЛЯТЬ ПО АДРЕСУ:

Российская Федерация, 125009, г. Москва,

ул. Тверская, д. 22.

Тел.: (495) 721-16-66/67/68

Факс: (495) 721-16-69

Менеджер по регистрации



Мерцалова О.В.