

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА:**

Алпростадил, 20 мкг, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий

Алпростадил, 60 мкг, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: Алпростадил

Алпростадил, 20 мкг, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий

Каждый флакон содержит 20 мкг алпростадила

Алпростадил, 60 мкг, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий

Каждый флакон содержит 60 мкг алпростадила

Полный список вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий.

Гигроскопичная лиофилизированная масса белого цвета. Восстановленный раствор – бесцветная прозрачная жидкость.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Хронические артериальные окклюзионные заболевания артерий III и IV стадий (по классификации Фонтейна) у взрослых пациентов, которым невозможно провести реваскуляризацию или после неудачной реваскуляризации.

Внутривенное применение при лечении хронических облитерирующих заболеваний артерий IV стадии не рекомендуется.

4.2. Режим дозирования и способ применения**Режим дозирования**

Внутриартериальное введение при хронических артериальных окклюзионных заболеваниях артерий III и IV стадии (по классификации Фонтейна)

Содержимое одного флакона препарата Алпростадил, 20 мкг, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий (соответствует 20 мкг алпростадила), растворить в 50 мл 0,9 % раствора натрия хлорида для инфузий или содержимое одного флакона препарата Алпростадил, 60 мкг, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий (соответствует 60 мкг алпростадила), растворить в 50 – 250 мл 0,9 % раствора натрия хлорида для инфузий.

При отсутствии других предписаний содержимое половины флакона препарата Алпростадил, 20 мкг, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий, либо содержимое 1/6 флакона препарата Алпростадил, 60 мкг, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий (соответствует 10 мкг алпростадила), вводить внутриартериально в течение 60-120 мин с использованием устройства для инфузии.

При необходимости, особенно при наличии некроза, под строгим контролем переносимости препарата, дозу можно увеличить до одного флакона препарата Алпростадил, 20 мкг, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий (соответствует 20 мкг алпростадила), либо до 1/3 флакона препарата Алпростадил, 60 мкг, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий (соответствует 20 мкг алпростадила), если переносимость является удовлетворительной. Эта дозировка обычно применяется для однократной ежедневной инфузии.

Если внутриартериальная инфузия проводится через постоянный катетер, в

зависимости от переносимости и тяжести заболевания, рекомендуется доза 0,1 – 0,6 нг/кг массы тела/мин с введением препарата в течение 12 часов (соответствует 1/4 – 1 ½ флаконам препарата Алпростадил 20 мкг, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий).

Внутривенное введение при хронических артериальных окклюзионных заболеваниях артерий III стадии (по классификации Фонтейна)

Содержимое двух флаконов препарата Алпростадил, 20 мкг, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий (соответствует 40 мкг алпростадила) растворить в 50-250 мл 0,9 % раствора для натрия хлорида для инфузий. Приготовленный раствор вводить внутривенно инфузионно в течение 2 часов 2 раза в сутки.

Содержимое трех флаконов препарата Алпростадил, 20 мкг, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий или содержимое одного флакона препарата Алпростадил, 60 мкг, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий (соответствует 60 мкг алпростадила) растворить в 50-250 мл 0,9 % раствора натрия хлорида для инфузий. Приготовленный раствор вводить внутривенно инфузионно в течение 2 часов 1 раз в сутки.

Особые группы пациентов

Пожилые пациенты

Коррекция режима дозирования не требуется.

Пациенты с нарушением функции почек

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) (см. раздел 4.4).

Пациентам с концентрацией креатинина в сыворотке крови более 1,5 мг/дл внутривенное введение препарата Алпростадил следует начинать с 20 мкг (1 флакон препарата Алпростадил, 20 мкг, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий, или 1/3 флакона препарата Алпростадил, 60 мкг, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий) 2 раза в сутки в течение двух часов. В зависимости от общей клинической переносимости дозу можно увеличить в течение 2-3 дней до обычной дозы, указанной выше.

Пациентам с почечной недостаточностью и 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.

Пациенты с нарушением функции печени

Применение препарата Алпростадил противопоказано пациентам с острым нарушением функции печени и тяжелой печеночной недостаточностью (см. раздел 4.3).

Дети

Безопасность и эффективность алпростадила у детей и подростков в возрасте до 18 лет не были установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Препарат Алпростадил следует вводить в виде внутривенной или внутриартериальной инфузии.

Препарат Алпростадил нельзя вводить болюсно!

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

Продолжительность применения

Если терапевтический эффект не был достигнут после 3 недель лечения препаратом Алпростадил, лечение должно быть прекращено. Не следует превышать общий период лечения, составляющий 4 недели.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Сердечно-сосудистые заболевания такие, как: хроническая сердечная недостаточность III и IV функционального класса по классификации 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 т.ч. 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] <30 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела), олигурия.
- Источник активного или потенциального кровотечения, такой как острый эрозивный гастрит, активная язва желудка и/или двенадцатиперстной кишки или подозрение на внутримозговое кровоизлияние.
- Геморрагический диатез.
- Общие противопоказания для инфузионной терапии (например, хроническая сердечная недостаточность, отек легких и головного мозга, гипергидратация).
- Беременность и период грудного вскармливания.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью следует применять препарат пациентам с:

- Артериальной гипотензией.
- Хронической сердечной недостаточностью I-II функционального класса по классификации NYHA.
- Легкими (СКФ 60-89 мл/мин/1,73 м²) и умеренными (СКФ 30-59 мл/мин/1,73 м²) нарушениями функции почек.
- Пациентам, находящимся на гемодиализе (введение препарата следует проводить в постдиализном периоде).
- Сахарным диабетом I типа, особенно, при обширных поражениях сосудов (у пациентов пожилого возраста).
- Одновременным применением антикоагулянтов, антиагрегантных лекарственных средств и 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 4.5.). У таких пациентов необходимо тщательно контролировать признаки и симптомы кровотечения.

Особые указания

Препарат нельзя вводить болюсно!

Препарат Алпростадил должен применяться только врачами, которые имеют опыт

лечения окклюзионной болезни периферических артерий, владеют современными методами контроля сердечно-сосудистой системы и имеют навыки работы с соответствующим оборудованием.

Пациенты с ишемической болезнью сердца и нарушением функции почек

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).

Пациенты с хронической сердечной недостаточностью

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 препарата Алпростадил не должен превышать 50 - 100 мл/день (инфузионный дозатор), и должно строго соблюдаться время инфузии (см. раздел 4.2). Перед выпиской пациента необходимо убедиться в том, что состояние сердечно-сосудистой системы стабильно.

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

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Препарат Алпростадил может усиливать эффект гипотензивных средств, вазодилататоров.

Поскольку препарат Алпростадил является *in vitro* слабым ингибитором агрегации тромбоцитов, следует проявлять осторожность при одновременном применении алпростадил у пациентов, принимающих антикоагулянты и/или ингибиторы агрегации тромбоцитов, т.к. это может увеличить вероятность кровотечения.

Поскольку препарат 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 препаратом Алпростадил.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом

Женщины репродуктивного возраста должны применять надежные средства контрацепции во время лечения препаратом Алпростадил.

Беременность

Применение препарата Алпростадил при беременности противопоказано.

Лактация

В виду отсутствия клинических исследований, опыта применения и с учетом предпочтительности, требуется прекращение грудного вскармливания, или прекращение терапии препаратом Алпростадил.

Фертильность

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

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

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

4.8. Нежелательные реакции

Табличное резюме нежелательных реакций

Побочные эффекты, связанные с применением препарата, приведены в таблице ниже в соответствии с системно-органный классификацией и с распределением по частоте возникновения. Частота побочных эффектов определена следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$ случаев), часто ($\geq 1/100$ и $< 1/10$ случаев), нечасто ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$ случаев), редко ($\geq 1/10000$ и $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10\ 000$), и частота неизвестна (невозможно оценить частоту из доступных данных). В каждой частотной группе побочные эффекты представлены в порядке уменьшения их серьезности.

Системно-органный класс	Побочное действие	Частота
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Тромбоцитопения, лейкопения, лейкоцитоз	Редко
Нарушения со стороны иммунной системы	Аллергические реакции (реакции гиперчувствительности, такие как кожная сыпь, лихорадочные реакции, потоотделение, озноб)	Нечасто
	Анафилактические или анафилактоидные реакции	Очень редко
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль, сенсорное нарушение в пораженной конечности	Часто
	Спутанность сознания, судороги центрального генеза	Редко
	Нарушение мозгового кровообращения	Частота неизвестна
Нарушения со стороны сердца	Снижение систолического артериального давления, тахикардия, стенокардия	Нечасто
	Аритмия, бивентрикулярная сердечная недостаточность, отёк лёгких	Редко

	Инфаркт миокарда	Частота неизвестна
Нарушения со стороны сосудов	Кровотечение	Частота неизвестна
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Отек легких	Редко
	Диспноэ	Частота неизвестна
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Диарея, тошнота, рвота	Нечасто
	Желудочно-кишечное кровотечение	Частота неизвестна
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Повышение активности печеночных трансаминаз	Редко
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Покраснение, отёк, «прилив» крови	Часто
Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани	Суставные симптомы, дискомфорт в суставах	Нечасто
	Обратимый гиперостоз длинных трубчатых костей при длительном применении более чем 4-х недель лечения	Очень редко
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Боль, эритема и отек конечности, в которую вводили препарат, после внутриартериального введения	Очень часто
	После внутривенного введения: боль, эритема и отек конечности, в которую вводили препарат, покраснение вены, которая используется для инфузии. После внутриартериального введения: боль, головная боль, ощущение жара, ощущение распирающего, локальный отёк, парестезия	Часто
	Профузное потоотделение, озноб, лихорадка После внутривенного введения: ощущение жара, ощущение распирающего, локальный отёк, парестезия	Нечасто

	Флебит на участке инъекции, частота тромбоз, кровотечение в месте введения катетера	Частота неизвестна
--	---	--------------------

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях:

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств-членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: 8 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. 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, ишемией 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 исследование 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.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: C01EA01

Механизм действия

Алпростадил - действующее вещество препарата Алпростадил, является сосудорасширяющим средством и увеличивает кровоток путем расслабления артерий и прекапиллярных сфинктеров. Препарат Алпростадил улучшает микроциркуляцию и улучшает реологические свойства крови. После внутривенной инфузии алпростадил способствует повышению эластичности эритроцитов и уменьшает агрегацию эритроцитов *ex vivo*.

Фармакодинамические эффекты

In vitro алпростадил является активным ингибитором активации тромбоцитов у

животных и человека.

Препарат 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.

Клиническая эффективность и безопасность

Клиническая эффективность и безопасность алпростадилла хорошо известны. За длительный период применения в клинической не обнаружены в общедоступных источниках никаких новых доклинических или клинических данных, которые указывали бы на какую-либо проблему безопасности или каким-либо иным образом влияли бы на оценку соотношения пользы к риску при применении алпростадилла.

Накопленный к настоящему времени опыт свидетельствует о положительном профиле соотношения «польза/риск» алпростадилла. Нет никаких доказательств какой-либо ранее неидентифицированной токсичности. Текущая версия ОХЛП адекватно отражает идентифицированные и потенциальные риски применения алпростадилла.

Алпростадил можно расценивать как эффективный и безопасный препарат для медицинского применения при условии его надлежащего использования по рекомендуемому показанию и в рекомендуемых дозировках. Оценка рисков и пользы дает четкое представление о преимуществах препарата с управляемыми рисками.

Клиническая эффективность

Было показано, что назначение длительных внутриартериальных инфузий простагландина E₁ (PGE₁) в дополнение к хирургическому вмешательству на сосудах у пациентов с окклюзионным поражением артерий III/IV стадии по Фонтейну позволяет достичь статистически значимого уменьшения вновь возникающих *in situ* окклюзий бедренно-крурального шунта из большой подкожной вены. Считается, что благоприятное действие терапии PGE₁, помимо всех других обсуждаемых механизмов, включает максимальное расширение исходящего русла и сопутствующее снижение периферического сопротивления, подавление агрегации тромбоцитов и их адгезии в местах швов и заблокированных венозных клапанов, подавление пролиферации гладкомышечных клеток, а также улучшение текучести крови.

Клиническое исследование на 83 пациентах показало, что адьювантное 3-недельное введение PGE₁ значительно улучшает краткосрочные результаты у пациентов, которым проводится профундопластика. В сравнении с плацебо, терапия PGE₁ практически в два раза увеличивает число пациентов, переходящих с III/IV стадии на IIb стадию окклюзионного поражения периферических артерий конечностей. Применение адьювантной терапии PGE₁ оказывает влияние также на долгосрочные показатели состояния здоровья пациентов. Через пять лет после операции пациенты, получавшие адьювантную терапию PGE₁, характеризовались лучшим исходом лечения, определяемым показателями сохранения конечности и выживаемости.

Переносимость

Обзор результатов шести исследований, включавших данные 437 пациентов, получавших PGE₁ внутриартериально путем инфузии в сравнении с внутриартериальной инфузией плацебо, показал, что развитие местных побочных реакций (боли, покраснения, отека) в 64,1% случаев не было вызвано самим

исследуемым препаратом, но, зачастую выполнения пункции артерии.

В отношении общего числа пациентов, получивших лечение (в некоторых случаях у одного пациента могло развиваться несколько побочных эффектов), симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта (у 5% пациентов) находились на втором месте по частоте встречаемости, несколько реже встречались головная боль (2,8%) и симптомы со стороны нервной системы. Реакции гиперчувствительности составили 0,9%. Побочные реакции со стороны сердца и легких (сердцебиение, одышка), развивались у 0,5% пациентов, участвовавших в упомянутых исследованиях

Внутривенное введение простагландина E₁ путем инфузии изучалось в ходе девяти исследований, в которых участвовали всего 687 пациентов. В сравнении с внутриаириальным введением PGE₁, внутривенное введение в дозах в 6-8 раз выше характеризовалось доказанной сходной эффективностью при более удобном пути введения и более благоприятной переносимости. Побочные реакции, вызванные PGE₁, развились лишь у 74 пациентов (10,8%). Как и в случае внутриаириального введения преобладали местные симптомы. В большинстве случаев местные реакции представляли собой покраснение по ходу используемой для инфузии вены, как проявление местной гиперемии. Второе место по частоте встречаемости среди побочных реакций принадлежало системным симптомам (таким, как потоотделение, усталость) (1,8%), реже встречались симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта (1,5%) и головная боль (1,3%). Побочные реакции со стороны сердца и легких (сердцебиение, тахикардия, аритмия, нарастание симптомов сердечной недостаточности), отмечались у 1,2% пациентов.

Анализ данных нескольких клинических исследований профиля побочных реакций при внутриаириальном и внутривенном введении PGE₁ позволил установить, что введение препарата обоими исследованными путями не сопровождалось развитием серьезных побочных реакций, безусловно связанных с исследуемым препаратом. Однако, в целом внутривенные инфузии характеризовались лучшей переносимостью в сравнении с внутриаириальными инфузиями.

Дети

Результаты фармакодинамических исследований и исследований эффективности, проведенных у детей, отсутствуют.

5.2. Фармакокинетические свойства

Во время приготовления инфузионного раствора комплекс препарата распадается на составные части: алпростадил (PGE₁) и альфадекс (альфациклодекстрин). Таким образом, фармакокинетика этих двух веществ не зависит от комплексообразования в лиофилизате.

Абсорбция

У здоровых добровольцев средние концентрации эндогенного PGE₁ в плазме крови, измеренные во время и после 2-часовой внутривенной инфузии плацебо, находились в диапазоне 1-2 пг/мл. В течение 2-часовой внутривенной инфузии 60 мкг алпростадилла концентрация PGE₁ в плазме быстро возрастала до плато при концентрации около 6 пг/мл, после прекращения инфузии алпростадилла концентрация PGE₁ в плазме крови в течение нескольких минут возвращалась к исходному уровню.

Распределение

Установлено, что уровень PGE₁ в плазме пропорционален вводимой дозе (скорость инфузии: 30 мкг/2 часа, 60 мкг/2 часа, 120 мкг/2 часа). Приблизительно 90% PGE₁, обнаруженного в плазме, связано с белком.

Биотрансформация

Ферментативное окисление C15-гидроксильной группы и ослабление двойной связи между C13 и C14 приводит к образованию первичных метаболитов 15-кето- PGE₁, PGE₀ (13, 14-дигидро-PGE₁) и 15-кето-PGE₀. В плазме крови человека были

обнаружены только PGE₀ и 15-кето- PGE₀. В отличие от метаболитов 15-кето, которые менее фармакологически активны, чем исходное соединение, PGE₀ по силе действия в большинстве случаев аналогичен PGE₁.

У здоровых добровольцев средние концентрации эндогенного PGE₀ в плазме крови, измеренные во время и после 2-часовой внутривенной инфузии плацебо, составляют приблизительно 1 пг/мл. В течение 2-часовой внутривенной инфузии 60 мкг алпростадилла наблюдались концентрации PGE₀ в плазме крови примерно 13 пг/мл.

Элиминация

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 алпростадилла в моче, также отсутствуют данные о задержке алпростадилла или его метаболитов в тканях.

α-Циклодекстрин (Альфадекс)

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

α-Циклодекстрин (Альфадекс)

Лактозы моногидрат

6.2. Несовместимость

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

Приготовленный раствор

Раствор готовят непосредственно перед введением. Приготовленный раствор хранить в холодильнике не более 24 часов.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °C.

Условия хранения после растворения лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 20 мкг или по 60 мкг действующего вещества во флаконы из бесцветного боросиликатного стекла I гидролитического класса вместимостью 10 мл, герметично закупоренные пробками резиновыми с обкаткой колпачками комбинированными из алюминия с пластмассовой крышечкой.

На флакон наносят самоклеящуюся этикетку.

По 10 флаконов с листком-вкладышем помещают в пачку с контролем первого вскрытия или без него с перегородками или специальными гнездами из картона или без них.

По 50, 70, 100 флаконов с равным количеством листков-вкладышей, соответственно, помещают в коробку с контролем первого вскрытия или без него с перегородками или специальными гнездами из картона или без них (для стационаров).

Пачки помещают в групповую упаковку.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Готовить раствор необходимо непосредственно перед проведением инфузии.

Ллиофилизат растворяется сразу после добавления 0,9 % раствора натрия хлорида. Сначала раствор может получиться молочно-мутным. Этот эффект создается за счет пузырьков воздуха. Через короткое время раствор становится прозрачным.

Утилизация

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

Публичное акционерное общество «Фармсинтез» (ПАО «Фармсинтез»)

188663, Ленинградская обл., муниципальный район Всеволожский,

г.п. Кузьмолдовское, гп. Кузьмолдовский, ул. Заводская, зд. 3, к. 134

Тел.: +7 (812) 329-80-80

Факс: +7 (812) 329-80-89

Адрес электронной почты: info@pharmsynthez.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

Публичное акционерное общество «Фармсинтез» (ПАО «Фармсинтез»),

188663, Ленинградская обл., муниципальный район Всеволожский,

г.п. Кузьмолдовское, гп. Кузьмолдовский, ул. Заводская, зд. 3, к. 134

Тел.: +7 (812) 329-80-80

Факс: + 7 (812) 329-80-89

Адрес электронной почты: info@pharmsynthez.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Алпростадил доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://ees.eaeunion.org>