

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Артерис-веро, 60 мкг, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: алпростадил.

1 флакон содержит 60 мкг алпростадил.

Вещества, наличие которых нужно учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат (см. раздел 4.4.)

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий.

Гигроскопичная лиофильная масса белого цвета.

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)

Растворить содержимое одного флакона (соответствует 60 мкг алпростадил) в 50–250 мл 0,9 % раствора натрия хлорида для инъекций.

При отсутствии других предписаний содержимое 1/6 флакона (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 флакона (соответствует 20 мкг алпростадил), если переносимость является удовлетворительной. Эта дозировка обычно применяется для однократной ежедневной инфузии.

Если внутриаrтериальная 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.

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

Растворить содержимое одного флакона (соответствует 60 мкг алпростатида) в 50–250 мл изотонического 0,9 % раствора натрия хлорида для инфузий и вводить приготовленный раствор инфузионно внутривенно в течение 2 часов 1 раз в сутки.

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

Коррекция режима дозирования не требуется.

Пациенты с нарушением функции почек

Пациенты с легкими (скорость клубочковой фильтрации [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).

Пациентам с концентрацией креатинина в сыворотке крови более 1,5 мг/дл внутривенное введение алпростатида начинают с 20 мкг (1/3 флакона), вводя его 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 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.

Пациенты с нарушением функции печени

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

Дети

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

Способ применения

Препарат Артерис-веро следует вводить в виде внутривенной или внутриаrтериальной инфузии.

Препарат Артерис-веро 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 Артерис-веро, лечение должно быть прекращено. Не следует превышать общий период лечения, составляющий 4 недели.

Инструкции по приготовлению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к алпростадилу 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 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
- Геморрагический диатез
- Источник активного или потенциального кровотечения, такое 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

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

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 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

Алпростадил нельзя вводить болюсно!

Алпростадил должен применяться только врачами, которые имеют опыт лечения окклюзионной болезни периферических артерий, которые знакомы с мониторингом 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 алпростадилем, 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 алпростадиле не должен превышать 50–100 мл/день (инфузионный дозатор), и должно строго соблюдаться время инфузии (см. раздел «Режим дозирования и способ применения»). Перед выпиской необходимо убедиться в том, что состояние сердечно-сосудистой системы пациента стабильно.

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

Вспомогательные вещества.

Лекарственный препарат содержит лактозу. Данный лекарственный препарат не следует принимать пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, лактазной недостаточностью или глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Алпростадил может усиливать эффект гипотензивных средств, вазодилататоров.

Поскольку алпростадил является *in vitro* слабым ингибитором агрегации тромбоцитов, следует проявлять осторожность при одновременном применении алпростадиле у пациентов, принимающих антикоагулянты и/или ингибиторы агрегации тромбоцитов 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.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины репродуктивного возраста

Женщинам репродуктивного возраста следует использовать надежные методы

контрацепции во время лечения.

Беременность

Применение препарата при беременности противопоказано.

Лактация

При необходимости назначения в период грудного вскармливания грудное вскармливание следует прекратить.

Фертильность

По данным доклинических исследований при применении алпростадилла не отмечено его влияния на фертильность.

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

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 быстроты психомоторных реакций.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

Классификация частоты нежелательных реакций (НР) определяется следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но менее $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но менее $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но менее $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), неизвестно (невозможно оценить по доступным данным).

При использовании алпростадилла могут наблюдаться нежелательные эффекты, перечисленные ниже.

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 в пораженной конечности; редко – спутанность сознания, судороги центрального генеза; неизвестно – нарушение мозгового кровообращения.

Нарушения со стороны сердца: нечасто – снижение систолического артериального давления, тахикардия, стенокардия; редко – аритмия, бивентрикулярная сердечная недостаточность, отёк лёгких; неизвестно – инфаркт миокарда.

Нарушения со стороны сосудов: неизвестно – кровотечение.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:

редко – отек легких; неизвестно – диспноэ.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: нечасто – диарея, тошнота, рвота; неизвестно – желудочно-кишечное кровотечение.

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

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

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

Общие нарушения и реакции в месте введения: очень часто – боль, эритема и отек конечности, в которую вводили препарат, после внутриартериального введения; 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 распирания, локальный отёк, парестезия; нечасто – профузное потоотделение, озноб, лихорадка. После внутривенного введения: ощущение жара, ощущение распирания, локальный отёк, парестезия; неизвестно – флебит на участке инъекции, тромбоз, кровотечение в месте введения катетера.

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

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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения Российской Федерации

Телефон: 8 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

Симптомы

Передозировка алпростадилем может проявляться выраженным снижением артериального давления и рефлекторной тахикардией. Возможно развитие вазовагальных реакций с бледностью кожных покровов, повышенным потоотделением, тошнотой и рвотой, ишемия миокарда и сердечная недостаточность. 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 Артерис-веро, является сосудорасширяющим средством и увеличивает кровоток путем расслабления артерий и прекапиллярных сфинктеров. Алпростадил улучшает микроциркуляцию. Алпростадил улучшает реологические свойства крови.

Фармакодинамические эффекты

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.

Фармакокинетические свойства

Во время приготовления инфузионного раствора комплекс препарата распадается на составные части – алпростадил (PGE_1) и альфадекса (альфациклодекстрин). Таким образом, фармакокинетика этих двух субстанций не зависит от комплексообразования в лиофилизате.

Абсорбция

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 возрастала 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.

Распределение

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.

Биотрансформация

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 .

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 алпростадилла наблюдались концентрации PGE_0 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

Альфадекс

Лактозы моногидрат в пересчете на лактозу безводную

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)

3 года.

Приготовленный раствор

Химическая и физическая стабильность готового к применению лекарственного препарата подтверждена в течение 12 часов при 25 °C после вскрытия упаковки и подготовки препарата к применению в соответствии с инструкцией по применению.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре ниже 25 °C.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 60 мкг действующего вещества во флаконы бесцветного стекла I гидролитического класса, герметично укупоренные пробками резиновыми с обкаткой колпачками алюминиевыми или алюмо-пластиковыми.

По 10 флаконов с листками-вкладышами помещают в пачку с перегородками или специальными гнездами из картона.

По 70, 100 флаконов с равным количеством листов-вкладышей помещают в коробку из картона (для стационаров).

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

Меры предосторожности, принимаемые перед применением препарата или при работе с ним

Готовить раствор необходимо непосредственно перед проведением инфузии в асептических условиях. Во флакон с лиофилизатом добавить 4 мл 0,9 % раствора натрия хлорида для инъекций, а затем полученный объем внести во флакон с 0,9 % раствором натрия хлорида для инъекций (с учетом необходимого количества, 50–250 мл).

Лиофилизат растворяется сразу после добавления изотонического 0,9 % раствора натрия хлорида для инъекций. В начале раствор может получиться молочно-мутным. Этот эффект создается за счёт пузырьков воздуха. Через короткое время раствор становится прозрачным. Готовый раствор рекомендуется использовать сразу после приготовления. Исследования стабильности показали, что подготовленный к применению раствор препарата Артерис-веро может храниться при температуре не более 25 °С до 12 часов (см. п. 4.2.).

Обращение с неиспользованным препаратом и препаратом с истекшим сроком годности
Попадание лекарственного препарата вместе с отходами в окружающую среду должно быть сведено к минимуму. Не следует утилизировать препарат с помощью сточных вод или вместе с бытовыми отходами. По возможности необходимо использовать специальные системы для утилизации лекарственных препаратов.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «ВЕРОФАРМ»

Юридический адрес: Россия, 601125, Владимирская обл., Петушинский район, пос. Вольгинский, ул. Заводская, владение 120.

Электронная почта: info@veropharm.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «ВЕРОФАРМ»

115088, г. Москва, 2-й Южнопортовый проезд, д. 18, стр. 9, этаж 2.

Тел: +7 (495) 797 57 37

Факс: +7 (495) 792 53 28

E-mail: info@veropharm.ru

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Артерис-веро доступна на Информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eurasiancommission.org>.