

21.07.2014г. *M*

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

АЛПРОСТАН (ALPROSTAN®)

Торговое название препарата: АЛПРОСТАН

Международное непатентованное название препарата: Алпростадил

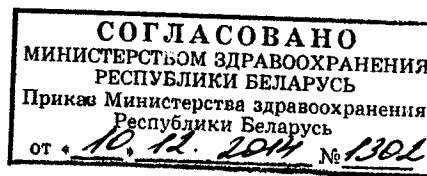
Лекарственная форма : концентрат для приготовления раствора для инфузий 0,1 мг/0,2 мл

СОСТАВ

1 ампула (0,2 мл) содержит:

Активное вещество: Алпростадил - 0,1 мг

Вспомогательные вещества: Этанол абсолютный (E1510) до - до 0,2 мл.



ОПИСАНИЕ

Прозрачный бесцветный раствор без видимых частиц.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Прочие препараты для лечения заболеваний сердца.

Код АТХ: [C01EA01]

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

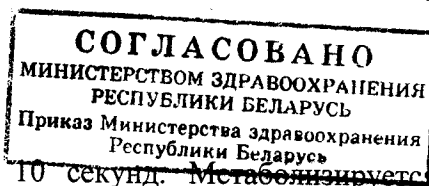
Алпростадил (синтетический аналог естественного простагландина E₁) является сосудорасширяющим, ангиопротекторным средством. Действует комплексно, улучшая микроциркуляцию и периферическое кровообращение, вызывает вазодилатацию на уровне артериол, прекапиллярных сфинктеров, мышечных артерий. При интракавернозном введении расслабляет гладкую мускулатуру кавернозных тел, что способствует увеличению кровотока и улучшению микроциркуляции в них. При внутриартериальном введении способствует временному сохранению функционирующего артериального протока у новорожденных.

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 росту 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 ферментного окисления образуются три биологически активных метаболита: 15-кето-PGE1, 15-кето-13,14-дигидро-PGE1 и 13,14-дигидро-PGE1 (PGE0). Кетометаболиты обладают более низким по сравнению с алпростадиллом биологическим эффектом, метаболит 13,14-дигидро-PGE1 (PGE0) обладает сравнимым с PGE1 действием. Важным является тот факт, что PGE0 действует дольше, период его полувыведения составляет около 1мин (альфа-фаза) и 30мин (бета-фаза). По всей вероятности, фармакодинамический эффект в основном вызван именно этим биологически активным стабильным метаболитом. Основные метаболиты выделяются с мочой – до 88% и калом – до 12%.



ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- Хронические облитерирующие заболевания артерий конечностей III – IV стадии (по классификации Фонтейна), сопровождающиеся болями в состоянии покоя или трофическими изменениями.
- Необходимость временного сохранения функционирующего артериального протока до проведения реконструктивного кардиохирургического вмешательства при врожденных дуктусзависимых пороках сердца у новорожденных.

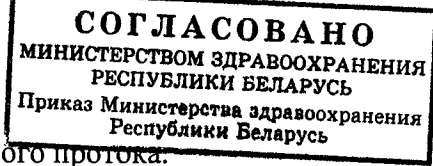
ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

При хронической ишемии нижних конечностей

- Повышенная чувствительность к действующему веществу или другим компонентам препарата.
- Беременность и/или кормление грудью.
- Острый или подострый период инфаркта миокарда, нестабильная стенокардия или тяжелая стабильная стенокардия, декомпенсированная сердечная недостаточность, серьезные нарушения сердечного ритма.
- Хроническая обструктивная болезнь легких с дыхательной неадекватностью, отек легких, очаг инфильтрации, подтвержденный рентгенографически или клинически.
- Острая печеночная недостаточность или тяжелое хроническое заболевание печени.
- Риск кровотечений (инсульт, язва желудка или 12-перстной кишки, пролиферативная ретинопатия с тенденцией к кровотечению, множественная травма, и т.п.).

У новорожденных

- Повышенная чувствительность к действующему веществу или другим компонентам препарата.
- Респираторный дистресс синдром.
- Состояние спонтанного стойко-открытого артериального протока.

**СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ**

Дозы, применяемые в двух группах по основному показанию, существенно различаются.

Взрослые

При лечении взрослых пациентов с хроническими облитерирующими заболеваниями артерий конечностей препарат Алпростан назначают внутривенно в дозе от 50 до 200 мкг 1 раз в сутки или, при более тяжелых состояниях, от 50 до 100 мкг 2 раза в сутки. В качестве растворителя используют 200 - 500 мл физиологического раствора, 5% или 10 % раствора глюкозы, продолжительность инфузии должна составлять не менее 2 часов. 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.

Новорожденные

У новорожденных, при врожденных дуктусзависимых пороках, Алпростан вводят путём постоянной инфузии в крупные вены или в пупочную артерию. Начальная скорость инфузии составляет от 0,01 до 0,05 мкг/кг/мин. При достижении терапевтического эффекта дозу снижают до минимальной поддерживающей (обычно 0,01-0,02 мкг/кг/мин). При необходимости, в виде исключения, доза может быть повышена до 0,1 мкг/кг/мин. При появлении выраженных побочных эффектов вводимую дозу необходимо снизить. Максимально допустимая доза составляет 0,4 мкг/кг/мин.

Во время введения препарата необходимо тщательно контролировать жизненно важные функции, гемодинамические показатели и кислотно-щелочной баланс (газы крови).

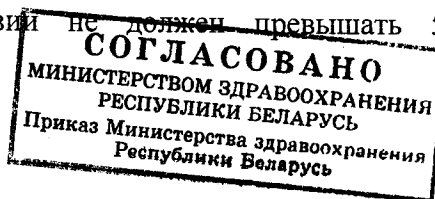
Рекомендуемое разведение препарата для введения новорожденным.

При разведении 1 ампулы (0,2 мл) препарата АЛПРОСТАН, концентрата для инфузий в 9,8 мл раствора-носителя (физиологический раствор, 5% или 10% раствор глюкозы) получают концентрацию 100 мкг алпростадила в 10 мл раствора. Полученный раствор можно разводить в большем объёме растворителя. Раствор рекомендуется использовать сразу после приготовления, возможно временное хранение полученного раствора не более 24 часов при температуре 2 – 8⁰С.

Пациенты с нарушением функции почек

При клиренсе креатинина выше 1,5 мг/дл лечение следует начинать с дозировки 20 мкг 2 раза в сутки, продолжительность инфузии должна составлять не менее 2 часов. В течение первых 2-3 дней доза может быть увеличена на основании наблюдаемых клинических симптомов.

У пациентов с почечной недостаточностью, а также у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы суточный объем инфузий не должен превышать 50-100 мл, рекомендуется также использовать перфузор.



Пациенты с сердечной недостаточностью

Увеличение объема инфузии ограничивают пациентам с тяжелой сердечной недостаточностью (риск развития отека легких или тяжелой сердечной недостаточности).

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

В таблице, представленной ниже, указаны перечни нежелательных эффектов алпростадилла, поделенные по группам согласно общепринятой терминологии класса системы органов MedDRA с указанной частотой встречаемости: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (не может быть установлена в силу отсутствия данных).

Хроническая ишемия нижних конечностей

Класс системы органов MedDRA	Частота	Побочный эффект
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Редко	Лейкоцитоз или лейкопения
Нарушения со стороны иммунной системы	Редко	Аллергические реакции
Нарушения со стороны нервной системы	Часто	Головная боль, головокружение
Нарушения со стороны сердца	Редко	Тахикардия, стенокардия или сердечная недостаточность
Нарушения со стороны сосудов	Часто	Гипотензия, ортостатическая гипотензия
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Редко	Отек легких

Нарушения со стороны ЖКТ	Часто	Тошнота, рвота, диарея
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Частота неизвестна	Потливость
Нарушения со стороны скелетной мускулатуры и соединительной ткани	Частота неизвестна	Гиперостоз**
Общие расстройства и реакции в месте введения	Очень часто	Раздражение в месте введения*, припухлость в месте введения препарата (конечность, в которую вводится препарат)
	Частота неизвестна	Лихорадка (озноб), усталость
Исследования	Очень часто	Повышение температуры тела
	Частота неизвестна	Повышение С-реактивного белка

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

*В случае применения внутривенной инфузии при ишемии нижних конечностей наиболее частыми осложнениями являются раздражение вены, расположенной близко к центру от места введения (свыше 40% пациентов). Боль, красные полосы на протяжении всей вены обычно не является поводами для отмены лечения, эти симптомы обычно проходят в течение нескольких часов после прекращения инфузии или после смены места введения, и особое лечение не требуется. Вероятность данных реакций возрастает с увеличением дозы, зависит от концентрации и скорости потока самой инфузии. Использование центрального катетера сокращает случаи раздражения, однако его введение не требуется лечением. Увеличение объема инфузии, прежде всего, должно ограничиваться у пациентов с отстрой сердечной недостаточностью (риск острого отека легких или обширная сердечная недостаточность).

**длительное назначение (4 и более недель) может вызывать осложнения в виде обратимого гиперостоза длинных трубчатых костей.

Новорожденные

Самые распространенные побочные реакции у новорожденных с врожденным пороком сердца, которым назначалась инфузия алпростадилла, были связаны с его фармакологическим эффектом.

Класс системы органов MedDRA	Частота	Побочный эффект
Нарушения со стороны крови и	Часто	Диссеминированная внутрисосудистая

лимфатической системы		коагулопатия
	Частота неизвестна	Тромбоцитопения*, анемия*
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	Частота неизвестна	Гипокальциемия*
Нарушения психики	Частота неизвестна	Раздражительность*
Нарушения со стороны нервной системы	Часто	Судороги
	Частота неизвестна	Заторможенность
Нарушения со стороны сердца	Часто	Брадикардия или тахикардия
	Частота неизвестна	Сердечная недостаточность*, вентрикулярная фибрилляция*, АВ-блокада второй степени*, суправентрикулярная тахикардия*
Нарушения со стороны сосудов	Часто	Гипотензия
	Нечасто	Ломкость капилляров
	Частота неизвестна	Шок*, кровотечение*, гиперемия*
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Очень часто	Гипервентиляция до апноэ
	Частота неизвестна	Брадипноэ*, диспноэ*, полипноэ*, тахипноэ*, гиперкапния*
Нарушения со стороны ЖКТ	Часто	Диарея
	Нечасто	Обструкция желудка, гипертрофия слизистой желудка
	Частота неизвестна	Перитонит*
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Частота неизвестна	Гипербилирубинемия*

СОГЛАСОВАНО
 МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
 РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
 Приказ Министерства здравоохранения
 Республики Беларусь

Нарушения со стороны скелетной мускулатуры и соединительной ткани	Нечасто	Экзостоз
	Частота неизвестна	Гиперостоз**, напряжение мышц шеи*
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Частота неизвестна	Анурия*, повреждение почек*, гематурия*
Общие расстройства и реакции в месте введения	Очень часто	Простуда, временное лихорадочное состояние
	Часто	Раздражение в месте введения*, расширение сосудов кожи (гиперемия)***
	Частота неизвестна	Гипотермия*, тахифилаксия*
Исследования	Частота неизвестна	Гиперкалиемия

СОГЛАСОВАНО
 МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
 РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
 Приказ Министерства здравоохранения
 Республики Беларусь

*точные данные о возникновении данных побочных реакций неизвестны, однако их отметили ниже 1%.

**болевые изменения в кости (гиперостоз), обычно которым подвергаются нижние конечности, являются редкими случаями при использовании препарата на протяжении нескольких недель.

***это единственный побочный эффект относящийся к способу введения препарата (часто в виде артериального введения).

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Апноэ, брадикардия, гипертермия, гипотензия и гиперемия, вызванная расширением кожи, могут быть сигналами передозировки. При возникновении остановки дыхания или брадикардии следует прекратить инфузию и начать симптоматическую терапию. С особой осторожности вводят повторную инфузию. В случае повышения температуры или гипотензии, скорость инфузии сокращают до тех пор, пока не исчезнут симптомы. Повторное лечение следует проводить с осторожностью. Расширение подкожных сосудов обычно относится к неправильной установке катетера, и обычно исчезает при перемещении катетера в другое место.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

Назначение алпростадилла может потенцировать эффект антигипертензивных препаратов и вазодилататоров.

Следует назначать с осторожностью с антикоагулянтами или антитромбоцитарными препаратами ввиду риска кровотечений.

Взаимодействия между алпростадилом и стандартными методами лечения новорожденных с врожденным пороком сердца не наблюдалось. Стандартное лечение включает в себя антибиотики (пенициллин или гентамицин), сосудосуживающие средства (допамин или изопроterenол), сердечные гликозиды и диуретики (фуросемид).

БЕРЕМЕННОСТЬ И ПЕРИОД ЛАКТАЦИИ

Препарат противопоказан во время беременности и лактации.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

Алпростан следует применять только лишь под контролем опытного медицинского работника в условиях, оснащенных оборудованием для продолжительного мониторинга сердечно-сосудистой деятельности.

С особой осторожностью применяется

- При выраженной или симптоматической гипотензии.
- У пациентов с сердечной недостаточностью (необходимо уменьшить нагрузку объемом раствора).
- У пациентов на гемодиализе (лечение алпростадилом следует начинать после диализа).
- У пациентов на терапии вазодилататорами или антикоагулянтами (из-за возможности потенцирования их эффектов).

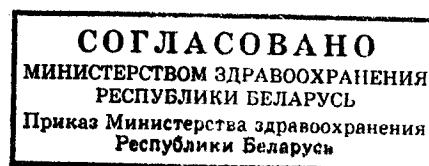
У пожилых пациентов с диабетом, получающих инсулин, особенно при сопутствующей выраженной сосудистой патологии.

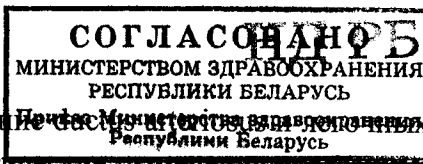
При хронической ишемической болезни нижних конечностей инфузионная терапия Алпростаном является неотъемлемой частью всестороннего лечения пациента. Клинический эффект продолжителен, может наблюдаться отсроченно (т.е. после прекращения курса лечения).

У новорожденных осторожность требуется при назначении прежде всего пациентам с брадикардией, гипотензией, тахикардией и лихорадкой.

Приблизительно у 10 – 12% новорожденных с врожденными пороками сердца, получавших Алпростадил (PGE₁), наблюдался дыхательный коллапс. Апноэ чаще всего регистрировалось у новорожденных с массой тела менее 2.0 кг в течение первого часа от начала инфузии. Учитывая этот факт, алпростадил следует назначать только при доступности оборудования для поддержки дыхания.

Препарат должен быть введен за наиболее короткий возможный период времени в наименьшей эффективной дозе. Риск долговременных инфузий алпростадила следует оценивать в сравнении с потенциальными преимуществами применения у критически больных новорожденных.





Патолого-анатомическое исследование печени новорожденных, получавших E_1 выявило гистологические изменения, связанные с истончением данных структур. Более детальная информация либо клиническая значимость полученных данных не изучены.

После пролонгированной инфузии алпростадил у новорожденных была зарегистрирована пролиферация коркового слоя трубчатых костей. У детей после отмены препарата пролиферация уменьшалась.

Учитывая тот факт, что простогландин E_1 является мощным ингибитором агрегации тромбоцитов, алпростадил с осторожностью следует применять у новорожденных со склонностью к кровотечениям.

Алпростадил противопоказан при респираторном дистресс синдроме новорожденных. В каждом случае следует проводить дифференциальную диагностику между респираторным дистресс синдромом и заболеванием сердца с цианозом (снижение легочного кровотока). При недоступности обследований диагноз должен основываться на наличии цианоза (pO_2 менее 40 мм рт ст) и рентгенографическом подтверждении снижения легочного кровотока.

Артериальное давление следует контролировать посредством катетеризации пупочной артерии с аускультацией или пробой Допплера. При значительном падении артериального давления следует немедленно ограничить скорость инфузии.

Истончение стенок ductus arteriosus и легочных артерий отмечалось в основном при долгосрочном применении препарата.

Назначение алпростадил новорожденным может вызывать вторичную желудочную обструкцию, вследствие гиперплазии антральной части. Данный эффект по всей видимости зависит от продолжительности терапии и кумулятивной дозы препарата. За новорожденными, у которых рекомендованная длительность терапии превышает 120 часов, должно быть установлено наблюдение, ввиду возможности развития антральной гиперплазии и обструкции желудка.

Повышение оксигенации обратно пропорционально предыдущим значениям pO_2 у новорожденных со сниженным легочным кровотоком, т.е. лучший ответ на терапию наблюдается у пациентов с низкими исходными значениями pO_2 (менее 40 мм рт ст), у пациентов с высоким показателем pO_2 (более 40 мм рт ст) ответ минимален. Эффективность алпростадил у новорожденных со сниженным легочным кровотоком определялась по повышению оксигенации. Эффективность препарата также подтверждалась при повышении артериального давления и pH крови.

Медицинский препарат содержит менее 100 мг спирта в дозе.

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ К ВОЖДЕНИЮ АВТОТРАНСПОРТА И РАБОТУ С ОПАСНЫМИ МЕХАНИЗМАМИ

Не известно, оказывает ли алпростадил влияние на способность к вождению транспортных средств. Появление таких симптомов, как артериальная гипотензия, головокружение или

утомляемость, как правило, исчезают вскоре после прекращения инфузии, это явление связано с коротким периодом полураспада активного вещества.

ФОРМА ВЫПУСКА

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

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

Хранить в защищённом от влаги и света месте при температуре 1-5°C!

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Не замораживать!

Хранить в недоступном для детей месте.

СРОК ГОДНОСТИ

2 года.

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

После первого вскрытия препарат стабилен в течение 24 часов при температуре 15 - 25°C. С микробиологической точки зрения препарат следует использовать незамедлительно. При необходимости хранения препарата после вскрытия, ответственность за безопасность возлагается на работника здравоохранения. При условии приготовления раствора для инфузий с обеспечением асептических условий, возможно хранение препарата не более 24 часов при температуре 2 - 8°C.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

По рецепту.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

ЗЕНТИВА к.с., Чешская Республика

У кабеловны 130, 10237

Прага 10, Долни Мехолупы