

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату

АЛПРОСТАН® (ALPROSTAN®)

Склад:

діюча речовина: алпростадил;

1 ампула (0,2 мл розчину) містить алпростадилу 0,1 мг;

допоміжна речовина: етанол безводний.

Лікарська форма. Концентрат для розчину для інфузій.

Фармакотерапевтична група. Кардіологічні засоби. Простагландини. Код АТС С01ЕА01.

Клінічні характеристики.

Показання.

- Хронічна ішемія нижніх кінцівок у стадії болю у стані спокою та трофічних змін (стадії III та IV).
- Критичні вроджені вади серця у новонароджених, пов'язані з незарощенням артеріальної протоки, при яких показана хірургічна реконструкція (з метою тимчасового забезпечення функціонування артеріальної протоки перед проведенням коригувальної операції).

Противопоказання. При хронічній ішемії нижніх кінцівок:

- гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин;
- вагітність та/або період годування груддю;
- ішемічна хвороба серця, гострий або підгострий інфаркт міокарда, перенесений інфаркт міокарда протягом останніх 6 місяців, недостатність або стеноз аортального чи мі трального клапанів, неконтрольовані коронарні захворювання серця, гострий або підгострий серцевий напад, нестабільна стенокардія або важка стабільна стенокардія, декомпенсована серцева недостатність, серйозні розлади серцевого ритму;
- хронічне обструктивне бронхопультмональне захворювання на стадії дихальної недостатності, венооклюзивні захворювання легень, набряк легень або наявність легеневого інфільтрату, підтверджена за допомогою рентгенологічного обстеження або клінічно;
- гостра печінкова недостатність або серйозне хронічне захворювання печінки;
- існуючий ризик геморагічних ускладнень (інсульт, виразка шлунка або дванадцятипалї кишки, проліферативна ретинопатія з тенденцією до кровотеч/крововиливів, політравма і т.п.).

У новонароджених:

- гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин;
- респіраторний дистрес-синдром;
- спонтанно стійке незрощення артеріальної протоки.

Спосіб застосування та дози.

Дорослі

У дорослих для лікування хронічної ішемії нижніх кінцівок препарат застосовують внутрішньовенно протягом декількох тижнів. Рекомендована доза становить від 50 до 200 мкг/добу, яку вводять один раз на добу або у вигляді двох окремих доз протягом щонайменше двогодинної інфузії 200 – 500 мл розчину препарату.

У якості розчинників використовують ізотонічний розчин хлориду натрію (фізіологічний розчин), 5 % або 10 % розчин глюкози. Такий розчин слід готувати безпосередньо перед початком інфузії у пацієнта. Курс лікування повинен тривати принаймні два тижні; у випадку позитивного ефекту лікування слід проводити ще протягом 7 – 14 днів. Проте курс лікування не повинен перевищувати чотири тижні. Якщо протягом перших двох тижнів лікування не досягається бажаний ефект, препарат слід відмінити.

Новонароджені

Алпростадил бажано застосовувати за допомогою безперервної внутрішньовенної інфузії (як альтернативу, вводячи до артеріальної протоки через пупкову артерію). Рекомендована початкова доза становить 0,01–0,05 мкг/кг/хв; у випадку реєстрації терапевтичної відповіді, тобто ознак відкриття або повторного відкриття артеріальної протоки, дозу препарату слід знизити до мінімальної ефективної терапевтичної

доза (зазвичай 0,01 – 0,02 мкг/кг/хв). У виняткових випадках, якщо початкова доза не є ефективною, дозу препарату можна підвищити до 0,1 мкг/кг/хв. Серйозні побічні реакції на препарат – привід для зниження дози.

Протягом застосування препарату слід проводити моніторинг основних показників життєдіяльності, гемодинамічних показників та кислотно-лужної рівноваги (газовий склад крові).

Рекомендації щодо розведення концентрату для застосування у новонароджених

Вміст 1 ампули препарату Алпростан® (0,2 мл) розчиняють у 9,8 мл відповідного розчинника (наприклад, фізіологічного розчину, 5 % або 10 % розчину глюкози), що дозволяє досягнути концентрації 100 мкг алпростадилу у 10 мл розчину. Отриманий розчин слід надалі доводити до більшого об'єму за допомогою відповідного розчину, який підходить для застосування.

Побічні реакції.

В таблиці нижче перелічені побічні реакції на застосування алпростадилу, які були розподілені на групи у відповідності до термінології MedDRA із зазначенням частоти їхнього виникнення: дуже часто ($\geq 1/10$); часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$); рідко (від $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$); дуже рідко ($< 1/10\ 000$); частота не відома (не може бути оцінена на основі доступних даних).

При хронічній ішемії нижніх кінцівок

Система-Орган-Клас згідно з термінологією MedDRA	Частота	Небажаний ефект
Розлади з боку крові та лімфатичної системи	Рідко	Лейкоцитоз або лейкопенія
Розлади з боку імунної системи	Рідко	Алергічні реакції, включаючи: висип на шкірі, відчуття набряку, розвиток анафілаксії /анафілактичного шоку
Розлади з боку нервової системи	Часто	Головний біль, вертимо, парестезія кінцівки, на якій проводилась маніпуляція, сплутаність свідомості, церебральні судоми
Розлади з боку серця	Рідко	Тахікардія, стенокардія та серцева недостатність, раптове почервоніння обличчя та шиї
Розлади з боку судин	Часто	Артеріальна гіпотензія, ортостатична артеріальна гіпотензія
Розлади з боку респіраторної системи, грудної клітки та середостіння	Рідко	Набряк легень
Розлади з боку гепатобіліарної системи	Невідомо	Підвищення рівня печінкових ферментів (трансаміназ)
Розлади з боку шлунково-кишкового тракту	Часто	Нудота, блювання, діарея
Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини	Частота не відома	Пітливість
Розлади з боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини	Частота не відома	Гіперостоз**, біль у суглобах
Загальні розлади та реакції в місці введення	Дуже часто	Біль, еритема, подразнення у місці введення*, набрякання кінцівки (в яку виконують інфузію)
	Частота не відома	Озноб, втомлюваність, тремор
Результати обстежень	Дуже часто	Підвищення температури тіла
	Частота не відома	Підвищення рівнів С-реактивного білка

* При застосуванні препарату у вигляді внутрішньовенної інфузії з приводу ішемії нижніх кінцівок найбільш частим ускладненням є подразнення вени у проксимальному напрямку відносно місця

введення (до 40% пацієнтів). Поява болісної червоної смужки на шкірі вздовж вени, в яку вводиться інфузія, як правило, не вимагає відміни препарату. Звичайно вона зникає протягом декількох годин після закінчення інфузії або після зміни місця введення і не вимагає спеціального лікування. Частота таких випадків збільшується із збільшенням дози і залежить від концентрації діючої речовини та швидкості введення інфузії. Використання центрального катетера дозволяє зменшити частоту випадків подразнення, проте воно не є обов'язковим при застосуванні цього препарату. Можливість збільшувати об'єм інфузії обмежена, в першу чергу, у пацієнтів з важкою серцевою недостатністю (через ризик розвитку гострого набряку легень або глобальної серцевої недостатності).

** Тривале застосування препарату (протягом 4 тижнів або більше) може ускладнюватися оборотним гіперостозом довгих трубчастих кісток.

У новонароджених

Небажані реакції, що найчастіше спостерігаються у новонароджених із вродженими захворюваннями серця, які отримують алпростадил, асоціюються з його фармакологічним ефектом.

Система-Орган-Клас згідно з термінологією MedDRA	Частота	Небажаний ефект
Розлади з боку крові та лімфатичної системи	Часто	Диссемінована внутрішньосудинна коагулопатія
	Частота не відома	Тромбоцитопенія*, анемія*
Метаболічні та аліментарні розлади	Частота не відома	Гіпоглікемія*
Розлади з боку психіки	Частота не відома	Дратівливість*
Розлади з боку нервової системи	Часто	Судоми
	Частота не відома	Летаргія*
Розлади з боку серця	Часто	Брадикардія або тахікардія
	Частота не відома	Серцева недостатність (раптова)*, фібриляція шлуночків серця*, атріовентрикулярна блокада другого ступеня*, суправентрикулярна тахікардія*
Розлади з боку судин	Часто	Артеріальна гіпотензія
	Нечасто	Ламкість судин
	Частота не відома	Шок*, кровотеча*, гіперемія*
Розлади з боку респіраторної системи, грудної клітки та середостіння	Дуже часто	Від гіповентиляції до апное
	Частота не відома	Брадипное*, задишка*, тахіпное*, гіперкапнія*
Розлади з боку шлунково-кишкового тракту	Часто	Діарея
	Нечасто	Обструкція шлунка, гіпертрофія слизової оболонки шлунка
	Частота не відома	Перитоніт*
Гепатобліарні розлади	Частота не відома	Гіпербілірубінемія*
Розлади з боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини	Нечасто	Екзостоз
	Частота не відома	Гіперостоз**, ригідність шиї*
Розлади з боку нирок та сечовивідних шляхів	Частота не відома	Анурія*, порушення функції нирок*, гематурія*
	Дуже часто	Лихоманка, транзиторна пірексія

Загальні розлади та реакції в місці введення	Часто	Подразнення у місці введення*, розширення судин шкіри (гіперемія)***
	Частота не відома	Гіпотермія*, тахіфілаксія*, місцеві шкірні реакції, в'ялість, підвищена збудливість
Результати обстежень	Частота не відома	Гіперкаліємія*

* Точні дані щодо частоти виникнення цих небажаних реакцій не відомі, однак відомо, що вона становить менше ніж 1%.

** При застосуванні препарату протягом декількох тижнів болісні зміни кісток (гіперостоз), які уражують головним чином нижні кінцівки, спостерігаються рідко.

*** Це єдиний побічний ефект, пов'язаний із способом застосування (він часто виникає при введенні препарату в артерію).

Передозування.

Ознаками передозування можуть бути апное, брадикардія, пірексія, артеріальна гіпотензія та гіперемія, спричинена розширенням судин шкіри. У випадку зупинки дихання або виникнення брадикардії інфузію слід припинити і розпочати симптоматичне лікування. Повторно застосовувати інфузію слід з обережністю. При виникненні лихоманки або артеріальної гіпотензії слід зменшувати швидкість інфузії, доки симптоми не зникнуть. Повторне застосування препарату рекомендується здійснювати з обережністю. Розширення судин шкіри, як правило, пов'язане з неправильним розташуванням катетера і звичайно зникає після переміщення кінця катетера.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Застосування препарату протипоказане під час вагітності або у період годування груддю.

Діти. Даний лікарський засіб застосовується у новонароджених згідно показань (див. розділи «Показання» та «Спосіб застосування та дози»).

Особливості застосування.

Застосування препарату Алпростан® має здійснюватися лише досвідченим медичним працівником у медичному закладі з сучасним обладнанням, яке дозволяє постійно контролювати показники серцево-судинної діяльності.

Препарат слід застосовувати з підвищеною обережністю:

- при значущій або симптомній артеріальній гіпотензії;
- у пацієнтів із серцевою недостатністю (особливо необхідно приділяти увагу тому, щоб зменшити навантаження об'ємом розчину-носія);
- у пацієнтів на гемодіалізі (терапію алпростадилем завжди слід планувати після сеансу діалізу);
- у пацієнтів, які отримують терапію вазодилататорами або антикоагулянтами (через можливість потенціювання вазодилататорного або антикоагулянтного ефекту);
- у літніх пацієнтів із цукровим діабетом, які отримують інсулін, особливо за наявності вираженого ураження судин.

При застосуванні за показанням «хронічна ішемія нижніх кінцівок» інфузії препарату Алпростан® завжди мають застосовуватися у складі комплексної медичної допомоги. Клінічний ефект препарату є тривалим і може спостерігатися навіть через значний період часу (наприклад, вже після закінчення курсу терапії).

Застосовувати препарат у новонароджених слід з обережністю, особливо у випадку брадиного, артеріальної гіпотензії, тахікардії та фебрильних станів.

Приблизно у 10-12% новонароджених з вродженими вадами розвитку серця, які отримують алпростадил (простагландин E₁, PGE₁), може виникати зупинка дихання. Апное найчастіше спостерігається у новонароджених з масою тіла при народженні менше ніж 2,0 кг і звичайно виникає протягом першої години після початку інфузії. У зв'язку з цим застосовувати алпростадил слід лише за наявності апарату для підтримки дихання, готового для використання в будь-який момент.

Алпростадил слід застосовувати протягом найменшого можливого періоду і в найменшій дозі, яка дозволяє досягти терапевтичної відповіді. У цих новонароджених в критичному стані необхідно зважувати ризики та потенційну користь від тривалого застосування інфузій алпростадилу.

В ході патологоанатомічного дослідження артеріальної протоки та легеневих артерій новонароджених, які отримували простагландин E₁, були виявлені гістологічні зміни, асоційовані з ефектом ослаблення цих структур. Більш детальна інформація з цього приводу або клінічна значущість цих фактів не відомі. Повідомлялося, що у новонароджених після тривалого застосування інфузій алпростадилу спостерігалася кортикальна проліферація довгих трубчастих кісток. Після відміни препарату проліферація у дітей зменшувалася.

Враховуючи, що простагландин E₁ є потужним інгібітором агрегації тромбоцитів, застосовувати алпростадил у новонароджених зі схильністю до кровотечі рекомендується з обережністю.

Не слід застосовувати алпростадил у новонароджених з респіраторним дистрес-синдромом. Завжди слід виконувати диференціальну діагностику, розглядаючи ймовірність наявності респіраторного дистрес-синдрому або вродженої вади серця з первинним ціанозом (знижений легеневий кровоток). Якщо одразу неможливо виконати таку діагностику, діагноз слід встановлювати на основі наявності ціанозу (парціальний тиск кисню pO₂ менше ніж 40 мм рт. ст.) та радіологічного підтвердження зниженого легеневого кровотоку.

Артеріальний тиск слід контролювати за допомогою катетера, введеного у пупкову артерію, з аускультатією пацієнта або з використанням доплерівського ультразвукового датчика. При значущому зниженні артеріального тиску швидкість введення інфузії слід одразу зменшити.

Повідомлялося про випадки ослаблення стінок артеріальної протоки та легеневих артерій, особливо на фоні тривалого застосування препарату.

Застосування алпростадилу у новонароджених може спричинити розвиток вторинної обструкції шлунка в результаті гіперплазії антрального відділу шлунка. Є підстави вважати, що цей ефект залежить від тривалості терапії та застосування доз, які обумовлюють кумуляцію препарату в організмі. Необхідно ретельно спостерігати за станом новонароджених, яким було рекомендовано застосування алпростадилу протягом періоду понад 120 годин, для своєчасного виявлення у них гіперплазії антрального відділу шлунка та обструкції шлунка.

Підвищення насичення киснем обернено пропорційне попереднім значенням pO₂ у новонароджених зі зниженим легеневим кровотоком, тобто у пацієнтів з низьким рівнем pO₂ (менше ніж 40 мм рт. ст.) відповідь на терапію буде кращою, тоді як у пацієнтів з високими значеннями pO₂ (більше ніж 40 мм рт. ст.) відповідь, як правило, буває мінімальною. У новонароджених зі зменшеним легеневим кровотоком ефективність алпростадилу вимірюють на основі даних щодо збільшення насичення киснем. У новонароджених зі зниженим легеневим кровотоком висновок про ефективність препарату роблять на основі даних щодо досягнення збільшення артеріального тиску та підвищення рН крові.

Цей лікарський засіб містить менше ніж 100 мг спирту в одній дозі.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. Препарат може негативно впливати на здатність керувати транспортними засобами та іншими механізмами через можливість виникнення таких побічних реакцій як артеріальна гіпотензія, запаморочення або підвищена втомлюваність.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Алпростадил може потенціювати ефект одночасно застосовуваних антигіпертензивних препаратів та вазодилататорів.

Одночасно застосовувати антикоагулянти або засоби проти агрегації тромбоцитів слід з обережністю через можливе підвищення ризику кровотечі.

Між алпростадилом та стандартними лікарськими засобами, які застосовуються у новонароджених із вродженими вадами розвитку серця, взаємодії не спостерігалася. До стандартних засобів входять антибіотики, такі як пеніцилін або гентаміцин; вазопресорні засоби, такі як дофамін або ізопротеренол; серцеві глікозиди та діуретики, такі як фуросемід.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Алпростадил є синтетичним аналогом простагландину E₁, який присутній в організмі людини за звичайних умов. Його ефект є комплексним і базується на сприянні мікроциркуляції та відкритті колатеральних судин. У системному та легеновому колах кровообігу алпростадил викликає вазодилатацію (на рівні артеріол та передкапілярних сфінктерів та/або також у м'язових артеріях),

розслаблює гладкі м'язи кавернозних тіл, а у колі кровообігу плода алпростадил підтримує відкритий стан артеріальної протоки. Він впливає на коагуляцію крові, діючи як антиадгезивна та антиагрегаційна речовина на тромбоцити. Алпростадил покращує реологічні властивості крові шляхом підвищення гнучкості еритроцитів і зниження агрегаційної здатності тромбоцитів. Він здійснює антиатерогенний ефект шляхом інгібування активації нейтрофілів і надлишкової проліферації клітин судинних спінок, а також через зниження синтезу холестерину та його відкладання в стінках судин. Алпростадил також виявляє фібринолітичний ефект.

Фармакокінетика. Простагландин E₁ (алпростадил) – це ендогенна природна сполука з коротким періодом напіввиведення, який дорівнює приблизно 10 секунд. Алпростадил метаболізується в легенях під час першого проходження – 60 – 90%. Унаслідок ферментативного окиснення утворюються три біологічно активних метаболіти: 15-кето-ПГЕ₁, 15-кето-13,14-дигідро-ПГЕ₁ і 13,14-дигідро- ПГЕ₁ (ПГЕ₀). Обидва кетоніві метаболіти чинять слабшу біологічну дію порівняно з вихідною речовиною, тоді як останньому метаболіту, ПГЕ₀, притаманний ефект, що є порівняним з ефектом ПГЕ₁. Важливо, що тривалість ефекту ПГЕ₀ є більш тривалою; його період напіввиведення дорівнює 1 хвилині (α-фаза) і 30 хв (β-фаза). Ймовірно, що основна частина фармакодинамічного ефекту зумовлена цим метаболітом, що є метаболічно активним і стабільним. Після подальшої деградації, що здійснюється шляхом омега-окиснення та бета-окиснення з утворенням полярних дикарбонових кислот, остаточні метаболіти виводяться із сечею (88 %) та калом (12 %).

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий безбарвний розчин, що не містить видимих механічних домішок.

Несумісність. Алпростадил у вигляді концентрату для розчину для інфузій не слід розводити будь-якими іншими розчинами, крім фізіологічного, 5 % або 10 % розчину глюкози.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці, у недоступному для дітей місці при температурі від +1°C до +5 °C. Не заморожувати.

Препарат слід застосовувати одразу після відкриття ампули. Після відкриття ампули до її використання повинно пройти не більше 24 годин. Відкриту ампулу необхідно зберігати при температурі 2 – 8 °C.

Упаковка. № 10 (5x2): по 0,2 мл в ампулі, по 5 ампул у блістері, по 2 блістери в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ТОВ «Зентіва».

Місцезнаходження. У кабеловни 130, 102 37 Прага 10, Долні Мехолупи, Чеська Республіка.