

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування лікарського засобу**

**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.

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

**Фармакотерапевтична група.** Кардіологічні засоби. Простагландини. Код АТХ С01Е А01.

**Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.* Алпростадил є синтетичним аналогом простагландину E<sub>1</sub>, 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 стінок, а також через зниження синтезу холестерину та його відкладання в стінках судин. Алпростадил також виявляє фібринолітичний ефект.

*Фармакокінетика.* Простагландин E<sub>1</sub> (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-ПГЕ<sub>1</sub>, 15-кето-13,14-дигідро-ПГЕ<sub>1</sub> і 13,14-дигідро- ПГЕ<sub>1</sub> (ПГЕ<sub>0</sub>). Обидва кетоніві метаболіти чинять слабшу біологічну дію порівняно з вихідною речовиною; метаболіту ПГЕ<sub>0</sub> притаманний ефект, що є порівняним з ефектом ПГЕ<sub>1</sub>. Важливо, що тривалість ефекту ПГЕ<sub>0</sub> є більшою; його період напіввиведення дорівнює 1 хв (α-фаза) і 30 хв (β-фаза). Ймовірно, що в основному фармакодинамічний ефект зумовлений цим метаболітом, що є метаболічно активним і стабільним. Після подальшої деградації, що здійснюється шляхом омега-окиснення та бета-окиснення з утворенням полярних дикарбонових кислот, кінцеві метаболіти виводяться із сечею (88 %) та калом (12 %).

**Клінічні характеристики.**

**Показання.**

- Хронічна ішемія нижніх кінцівок на 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).

***Протипоказання.***

- Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин.

При хронічній ішемії нижніх кінцівок:

- вагітність та/або період годування груддю;
- серцева недостатність класу III та IV за класифікацією Нью-Йоркської кардіологічної асоціації (NYHA), аритмії зі значними гемодинамічними порушеннями, недостатньо контрольована ішемічна хвороба серця, недостатність мітрального та/або аортального клапанів та/або стеноз цих клапанів, наявність в анамнезі інфаркту міокарда (ІМ) впродовж останніх 6 місяців;
- гострий набряк легень або наявність в анамнезі набряку легень у пацієнтів із серцевою недостатністю;
- важке хронічне обструктивне бронхопульмональне захворювання або венооклюзивне захворювання легень, наявність легеневого інфільтрату, підтверджена за допомогою рентгенологічного обстеження грудної клітки або клінічно;
- набряк головного мозку та гіпергідратація;
- гостра печінкова недостатність (підвищення рівнів трансаміназ чи гамма-глутамілтрансферази) або клінічні прояви чи наявність в анамнезі важкої печінкової недостатності;
- ризик геморагічних ускладнень (інсульт, виразка шлунка або дванадцятипалої кишки, проліферативна ретинопатія з тенденцією до кровотеч/крововиливів, політравма тощо);
- порушення мозкового кровообігу в анамнезі протягом останніх 6 місяців;
- важка артеріальна гіпотензія;
- ниркова дисфункція (олігоанурія);
- загальні протипоказання для проведення інфузійної терапії (наприклад декомпенсована серцева недостатність, набряк легень або головного мозку та гіпергідратація).

Збереження прохідності артеріальної протоки:

- респіраторний дистрес-синдром;
- спонтанно стійке незарощення артеріальної протоки.

***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 алпростадилем та стандартними лікарськими засобами, які застосовуються новонародженим із вродженими вадами розвитку серця, взаємодії не спостерігалося. До стандартних засобів належать антибіотики, такі як пеніцилін або гентаміцин; вазопресорні засоби, такі як дофамін або ізопротеренол; серцеві глікозиди та діуретики, такі як фуросемід.

### **Особливості застосування.**

Застосування препарату Алпростан® має здійснювати лише досвідчений медичний працівник у медичному закладі із сучасним обладнанням, яке дає змогу постійно контролювати показники серцево-судинної діяльності. Перед випискою пацієнта необхідно пересвідчитися у стабільності його гемодинамічних показників.

Препарат слід застосовувати з підвищеною обережністю:

- при значущій або симптомній артеріальній гіпотензії;
- пацієнтам із серцевою недостатністю (зокрема необхідно приділяти увагу тому, щоб зменшити навантаження об'ємом розчину-носія);
- пацієнтам на гемодіалізі (терапію алпростадилем завжди слід планувати після сеансу діалізу);
- пацієнтам з нирковою недостатністю (необхідно контролювати баланс рідини в організмі та проводити дослідження функції нирок);
- пацієнтам, які отримують терапію вазодилататорами або антикоагулянтами (через можливість потенціювання вазодилатаційного або антикоагулянтного ефекту);
- літнім пацієнтам із цукровим діабетом, які отримують інсулін, особливо за наявності вираженого ураження судин.

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 через значний період часу (навіть після закінчення курсу терапії). Заборонено вводити алпростадил шляхом болюсної ін'єкції.

Алпростадил не рекомендується застосовувати пацієнтам дитячого віку за показанням «хронічна ішемія нижніх кінцівок».

#### Збереження прохідності артеріальної протоки

Застосування алпростадилу має здійснювати лише досвідчений медичний працівник у медичному закладі, де існують можливості для надання невідкладної педіатричної допомоги.

Застосовувати препарат новонародженим слід з обережністю, особливо у разі брадикардії, артеріальної гіпотензії, тахікардії та фебрильних станів.

Приблизно у 10–12 % новонароджених з вродженими вадами розвитку серця, які отримують алпростадил (простагландин E<sub>1</sub>, PGE<sub>1</sub>), можлива зупинка дихання.

Апноє 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 необхідного періоду часу і в найнижчій ефективній дозі. Для таких новонароджених у критичному стані необхідно зважувати ризики тривалого застосування інфузій алпростадилу та потенційну користь від лікування.

В ході патологоанатомічного дослідження артеріальної протоки та легеневих артерій новонароджених, які отримували простагландин E<sub>1</sub>, були виявлені гістологічні зміни, асоційовані з дією альпростадилу, яка спричиняла

ослаблення цих структур. Більш детальна інформація з цього приводу відсутня, а клінічна значущість цих фактів невідома.

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

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 E<sub>1</sub> є потужним інгібітором агрегації тромбоцитів, застосовувати алпростадил новонародженим зі схильністю до кровотечі рекомендується з обережністю.

Заборонено застосовувати алпростадил новонародженим з респіраторним дистрес-синдромом. Завжди слід виконувати диференціальну діагностику, розглядаючи ймовірність 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 pO<sub>2</sub> менше ніж 40 мм рт. ст.) та рентгенологічного підтвердження зниженого легеневого кровотоку.

Артеріальний тиск слід контролювати за допомогою катетеризації пупкової артерії з аускультацією пацієнта або з використанням доплерівського ультразвукового датчика. У разі значного зниження артеріального тиску швидкість інфузії слід одразу зменшити.

Застосування алпростадилу у новонароджених може спричинити розвиток вторинної обструкції шлунка в результаті гіперплазії антрального відділу шлунка. Цей ефект може залежити від тривалості терапії та застосування доз, які обумовлюють кумуляцію препарату в організмі. Необхідно ретельно спостерігати за станом новонароджених, яких лікували алпростадилом протягом періоду понад 120 годин, для виявлення у них гіперплазії антрального відділу шлунка та обструкції шлунка.

У новонароджених зі зниженим легеневим кровотоком підвищення насичення крові киснем обернено пропорційне попереднім значенням pO<sub>2</sub>, тобто у пацієнтів з низьким рівнем pO<sub>2</sub> (менше ніж 40 мм рт. ст.) відповідь на терапію буде кращою, тоді як у пацієнтів з високими значеннями pO<sub>2</sub> (більше ніж 40 мм рт. ст.) відповідь, як правило, буває мінімальною. У новонароджених зі зменшеним легеневим кровотоком ефективність алпростадилу визначають на основі даних щодо збільшення насичення крові киснем. Висновок про ефективність препарату для новонароджених зі зниженим легеневим кровотоком роблять на основі даних щодо досягнутого збільшення артеріального тиску та підвищення рН крові.

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

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

#### Фертильність

Результати доклінічних досліджень із застосуванням рекомендованих доз алпростадилу продемонстрували відсутність впливу цього засобу на фертильність.

#### Вагітність

Застосування препарату протипоказане під час вагітності або у період годування груддю. Жінки репродуктивного віку мають користуватися ефективними методами контрацепції під час лікування алпростадилем.

*Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.* Алпростадил може знижувати систолічний артеріальний тиск і таким чином помірно впливати на здатність керувати транспортними засобами та працювати з іншими механізмами. Пацієнтів слід попереджати про таку можливість та інформувати їх про необхідність дотримуватися обережності при керуванні автомобілем або роботі з іншими механізмами. Спричинені артеріальною гіпотензією системні симптоми, наприклад запаморочення або втомлюваність, звичайно зникають невдовзі після відміни препарату завдяки тому, що діюча речовина має короткий період напіввиведення.

#### ***Спосіб застосування та дози.***

Дози, що призначаються при кожному із двох зазначених показань для застосування, значним чином відрізняються.

#### **Хронічна ішемія нижніх кінцівок**

Дорослим для лікування 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 по 200–500 мл розчину препарату кожна протягом щонайменше двогодинної інфузії.

Як розчинник використовують ізотонічний розчин хлориду натрію (фізіологічний розчин), 5 % або 10 % розчин глюкози. Такий розчин слід готувати безпосередньо перед початком інфузії.

Курс лікування повинен тривати принаймні два тижні; у разі 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 бажаного ефекту, препарат слід відмінити.

#### ***Збереження прохідності артеріальної протоки***

Новонародженим 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 разі реєстрації терапевтичної відповіді, тобто ознак відкриття або повторного відкриття артеріальної протоки, дозу препарату слід знизити до мінімальної ефективної терапевтичної дози (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 новонародженим***

Вміст 1 ампули препарату Алпростан<sup>®</sup> (0,2 мл) розчиняють у 9,8 мл відповідного розчинника (наприклад фізіологічного розчину, 5 % або 10 % розчину глюкози), що дає змогу досягти 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.

*Діти.* Даний лікарський засіб застосовується новонародженим згідно з показаннями (див. розділи «Показання» та «Спосіб застосування та дози»).

**Передозування.**

Ознаками передозування можуть бути апное, брадикардія, підвищення температури тіла, артеріальна гіпотензія та гіперемія, спричинена розширенням судин шкіри. У разі 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. Слід виявляти обережність від моменту початку лікування. Розширення судин шкіри, як правило, пов'язане з неправильним розташуванням катетера і звичайно зникає після переміщення кінця катетера.

**Побічні реакції.**

В таблиці 1 перелічені побічні реакції на застосування алпростадилу, які були розподілені на групи відповідно 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).

Хронічна ішемія нижніх кінцівок

Таблиця 1

Класи систем органів згідно з термінологією MedDRA	Частота	Побічні реакції
З боку крові та лімфатичної системи	Рідко	Тромбоцитопенія, лейкоцитоз, лейкопенія
З боку нервової системи	Часто	Головний біль, вертиго
	Рідко	Сплутаність свідомості, судомні напади
	Частота невідома	Інсульт
З боку серця	Нечасто	Зниження систолічного артеріального тиску, тахікардія, стенокардія
	Рідко	Аритмія, серцева недостатність (в тому числі бівентрикулярна), стенокардія та серцева недостатність
	Частота невідома	Інфаркт міокарда
З боку судин	Часто	Артеріальна гіпотензія, ортостатична артеріальна гіпотензія
З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння	Рідко	Набряк легень
	Частота невідома	Задишка
З боку шлунково-кишкового тракту	Часто	Нудота, блювання, діарея

Гепатобіліарні розлади	Часто	Відхилення від норми рівнів печінкових ферментів
З боку шкіри та підшкірної клітковини	Часто	Еритема, набряк
	Нечасто	Підвищена чутливість (симптоми підвищеної чутливості з боку шкіри, наприклад висип, дискомфортні відчуття у суглобах, підвищення температури тіла, пітливість, озноб)
	Частота невідома	Пітливість
З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини	Частота невідома	Гіперостоз**
Загальні розлади та реакції в місці введення	Дуже часто	Подразнення у місці введення*, набрякання кінцівки (в яку виконують інфузію)
	Часто	Біль, після внутрішньоартеріального введення – припливи жару, відчуття набрякості, локалізований набряк, парестезія
	Нечасто	Після внутрішньовенного введення – припливи жару, відчуття набрякості, локалізований набряк, парестезія
	Дуже рідко	Анафілактична та анафілактоїдна реакція
	Частота невідома	Озноб, втомлюваність, флебіт у місці введення, тромбоз у місці введення, локалізована кровотеча
Результати обстежень	Дуже часто	Підвищена температура тіла
	Частота невідома	Підвищений рівень С-реактивного білка

\* При застосуванні препарату у вигляді внутрішньовенної інфузії з приводу ішемії кінцівок найбільш частим ускладненням є подразнення вени, розташованої проксимально 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 зі збільшенням дози і залежить від концентрації діючої речовини та швидкості інфузії. Використання центрального катетера дає змогу зменшити частоту випадків подразнення, проте його встановлення 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.

### Збереження прохідності артеріального протоку

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

Таблиця 2

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



Загальні розлади та реакції в місці введення	Дуже часто	Лихоманка, транзиторна пірексія
	Часто	Подразнення у місці введення*, розширення судин шкіри (гіперемія)***
	Частота невідома	Гіпотермія*, тахіфілаксія*
Результати обстежень	Частота невідома	Гіперкаліємія*

\* Точні дані щодо частоти виникнення цих небажаних реакцій невідомі, однак, як стверджується, вона становить менше ніж 1 %.

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

\*\*\* Це єдиний побічний ефект, пов'язаний зі способом застосування (він значно частіше виникає при введенні препарату в артерію).

**Термін придатності.** 2 роки.

**Умови зберігання.** Зберігати в оригінальній упаковці, у недоступному для дітей місці при температурі від 1 °С до 5 °С. 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 від 2 °С до 8 °С.

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

**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 виробника та його адреса місця провадження діяльності.** У кабеловни 130, 102 37 Прага 10, Долні Мехолупи, Чеська Республіка.

**Заявник.**

ТОВ «Санofi-Авентіс Україна».

**Місцезнаходження заявника.**

Україна, 01033, м. Київ, вул. Жилянська, 48-50А.