

# ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

## Артерис-веро®

**Регистрационный номер:**

**Торговое наименование:** Артерис-веро®

**Международное непатентованное или группировочное наименование:** алпростадил

**Лекарственная форма:** лиофилизат для приготовления раствора для инфузий

### Состав

Состав на 1 флакон

*Действующее вещество:*

Алпростадил 60 мкг

*Вспомогательные вещества:*

Альфадекс 1940,0 мкг

Лактозы моногидрат в пересчете на лактозу безводную 47,5 мг

Масса содержимого флакона 49,5 мг

### Описание

Гигроскопичная лиофильная масса белого цвета.

**Фармакотерапевтическая группа:** вазодилатирующее средство – простагландин E<sub>1</sub> аналог синтетический

**Код АТХ:** C01EA01

### Фармакологические свойства

#### *Фармакодинамика*

#### *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. 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.

### ***Фармакокинетика***

Во время приготовления инфузионного раствора комплекс препарата распадается на составные части – алпростадил (PGE<sub>1</sub>) и альфадекса (альфациклодекстрин). Таким образом, фармакокинетика этих двух субстанций не зависит от комплексообразования в лиофилизате.

### ***Алпростадил***

У здоровых добровольцев средние концентрации эндогенного PGE<sub>1</sub> 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 алпростадилла концентрация PGE<sub>1</sub> в плазме быстро возрастала до плато при концентрации около 6 пг/мл, после прекращения инфузии препарата концентрация PGE<sub>1</sub> в плазме крови в течение нескольких минут возвращалась к исходному уровню. Установлено, что уровень PGE<sub>1</sub> в плазме пропорционален вводимой дозе (скорость инфузии: 30 мкг/2 час, 60 мкг/2 час, 120 мкг/2 час). Приблизительно 90 % PGE<sub>1</sub>, обнаруженного в плазме, связано с белком.

### ***Метаболизм***

Ферментативное окисление C15-гидроксильной группы и ослабление двойной связи между C13 и C14 приводит к образованию первичных метаболитов 15-кето-PGE<sub>1</sub>, PGE<sub>0</sub> (13,14-дигидро-PGE<sub>1</sub>) и 15-кето-PGE<sub>0</sub>. В плазме крови человека были обнаружены только PGE<sub>0</sub> и 15-кето-PGE<sub>0</sub>. В отличие от метаболитов 15-кето, которые менее

фармакологически активны, чем исходное соединение, PGE<sub>0</sub> по силе действия в большинстве случаев аналогичен PGE<sub>1</sub>.

У здоровых добровольцев средние концентрации эндогенного PGE<sub>0</sub> 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 алпростадила наблюдались концентрации PGE<sub>0</sub> в плазме крови примерно 13 пг/мл.

#### *Выведение*

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

#### Альфадекс

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

### **Показания к применению**

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

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

### **Противопоказания**

- Повышенная чувствительность к алпростадилу или другим компонентам препарата
- Непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (т.к. препарат содержит лактозу)
- Пред- и послеоперационная фаза или во время операции
- 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 м<sup>2</sup> площади поверхности тела), олигурия
- Заболевания, сопровождающиеся повышенным риском возникновения кровотечений (такие как острые эрозивные или язвенные поражения желудка и/или двенадцатиперстной кишки, множественные травмы – политравма)
- Общие противопоказания для инфузионной терапии (например, хроническая сердечная недостаточность, отек легких и головного мозга, гипергидратация)
- Беременность и период грудного вскармливания
- Детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены)

### **С осторожностью**

- Артериальная гипотензия
- Хроническая сердечная недостаточность I-II функционального класса по классификации NYHA
- Легкие (СКФ 60-89 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) и умеренные (СКФ 30-59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) 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

## **Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

### *Женщины репродуктивного возраста*

Женщинам репродуктивного возраста следует использовать надежные методы контрацепции во время лечения.

### *Беременность и период грудного вскармливания*

Применение препарата при беременности противопоказано. При необходимости назначения препарата в период грудного вскармливания грудное вскармливание следует прекратить.

### *Фертильность*

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

## **Способ применения и дозы**

Вводить только внутривенно или внутриартериально.

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

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.

### Внутриартериальное введение III и IV стадия (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 алпростадилла). Эта дозировка обычно применяется для однократной ежедневной инфузии.

### Внутривенная инфузия III стадия (по классификации Фонтейна)

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

*У пациентов с нарушенной функцией почек (концентрация креатинина в сыворотке крови более 1,5 мг/дл) внутривенное введение алпростадилла начинают с 20 мкг (1/3 флакона), вводя его дважды в день в течение двух часов. В зависимости от общего клинического проявления дозу можно увеличить до нормальной дозы, указанной выше, в течение 2-3 дней.*

*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.*

Продолжительность терапии не должна превышать 3-4 недели.

### Особые группы пациентов

#### *Применение в педиатрии*

Применение алпростадилла у детей в возрасте до 18 лет противопоказано, так как эффективность и безопасность препарата в педиатрической популяции не изучались.

#### *Пациенты с почечной недостаточностью*

Пациенты с легкими (СКФ 60-89 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) и умеренными (СКФ 30-59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) нарушениями функции почек должны находиться под тщательным наблюдением (контроль водного баланса и функции почек).

### Способ и продолжительность приема

Алпростадил нельзя вводить болюсно!

Алпростадил вводят в виде внутриартериальной и внутривенной инфузии.

После 3 недель лечения алпростадиллом следует решить, будет ли продолжение инфузии давать клинические преимущества. Если терапевтический успех не был достигнут, лечение должно быть прекращено.

Не следует превышать общий период лечения, составляющий 4 недели.

## **Побочное действие**

Возможные побочные эффекты приведены ниже по системам организма и частоте возникновения: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), редко ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), очень редко ( $< 1/10000$ ), неизвестно (невозможно оценить по доступным данным).

При использовании алпростатила могут наблюдаться нежелательные эффекты, перечисленные ниже.

*Нарушения со стороны кроветворной 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 на больной 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 дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:* редко – отек легких; неизвестно – диспноэ.

*Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:* нечасто – нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, например, диарея, тошнота, рвота.

*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 костно-мышечной системы 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 расстройства и нарушения в месте введения:* очень часто – боль, эритема и отек конечности, в которую вводили препарат, после внутриаrтериального введения; часто – аналогичные симптомы при внутривенном введении, кроме того, покраснение вены, которая используется для инфузии, боль, головная боль; после внутриаrтериального введения: 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.

### **Передозировка**

*Симптомы:* передозировка алпростадиллом 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.

### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

Алпростадил может усиливать эффект гипотензивных средств, вазодилататоров.

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

### **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 соответствующие возможности.

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 м<sup>2</sup>) и умеренными (СКФ 30-59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) нарушениями функции почек должны находиться под тщательным наблюдением (контроль водного баланса и функции почек).

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 «Способ применения и дозы»). 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.

### **Влияние на способность управлять транспортными средствами, 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.

### **Форма выпуска**

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий, 60 мкг.

По 60 мкг действующего вещества во флаконы бесцветного стекла, герметично закупоренные пробками резиновыми с обкаткой колпачками алюминиевыми или алюмопластиковыми.

По 10 флаконов с инструкцией по применению помещают в пачку с перегородками или специальными гнездами из картона.

По 70 или 100 флаконов с равным количеством инструкций по применению помещают в коробку из картона (для стационаров).

### **Срок годности**

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

### **Условия хранения**

При температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

### **Условия отпуска**

Отпускают по рецепту.

### **Производитель**

ООО «ВЕРОФАРМ»

Адрес производства: Россия, 601125, Владимирская обл., Петушинский район, пос. Вольгинский, ул. Заводская, владение 120.

Тел./факс: (4922) 37-98-28.

### **Владелец регистрационного удостоверения/Организация, принимающая претензии от потребителей**

ООО «ВЕРОФАРМ»

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

Адрес принятия претензий: Россия, 601125, Владимирская обл., Петушинский район, пос. Вольгинский, ул. Заводская, владение 120.

Тел./факс: (4922) 37-98-28.