

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 – простагландина E₁ 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 алпростади́л является активным ингибитором активации тромбоцитов у животных и человека.

Алпростади́л ингибирует пролиферацию клеток гладкой мускулатуры сосудов (КГМС) *in vivo* в низкой наномолярной концентрации. При терапевтических дозах алпростади́л ослабляет чрезмерно усиленную в рамках эксперимента митотическую активность КГМС у кроликов и снижает количество активированных КГМС в периферических сосудах человека.

Кроме того, алпростади́л ингибирует синтез холестерина в изолированных моноцитах человека зависимым от концентрации образом. Было продемонстрировано, что алпростади́л 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 алпростади́л 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 – алпростади́л (PGE₁) и альфадекса (альфациклодекстрин). Таким образом, фармакокинетика этих двух субстанций не зависит от комплексообразования в лиофилизате.

Алпростади́л

У здоровых добровольцев средние концентрации эндогенного PGE₁ 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 алпростади́ла концентрация PGE₁ в плазме быстро возрастала до плато при концентрации около 6 пг/мл, после прекращения инфузии препарата концентрация PGE₁ в плазме крови в течение нескольких минут возвращалась к исходному уровню. Установлено, что уровень PGE₁ в плазме пропорционален вводимой дозе (скорость инфузии: 30 мкг/2 час, 60 мкг/2 час, 120 мкг/2 час). Приблизительно 90 % PGE₁, 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-PGE₁, PGE₀ (13,14-дигидро-PGE₁) и 15-кето-PGE₀. В плазме крови человека были обнаружены только PGE₀ и 15-кето-PGE₀. В отличие от метаболитов 15-кето, которые менее

фармакологически активны, чем исходное соединение, PGE₀ по силе действия в большинстве случаев аналогичен PGE₁.

У здоровых добровольцев средние концентрации эндогенного PGE₀ 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 PGE₀ 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 алпростадилла в моче, также отсутствуют данные о задержке алпростадилла 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)
- 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] ≤ 29 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела), олигурия
- Геморрагический диатез
Источником 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
- 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 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 «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). У таких пациентов необходимо тщательно контролировать признаки и симптомы кровотечения.

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 применения 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 внутриаrтериально.

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 °C до 12 часов.

Внутриартериальное введение III и IV стадия (по классификации Фонтейна)

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

При отсутствии других предписаний содержимое 1/6 флакона (соответствует 10 мкг алпростатида) 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 алпростатида). Эта дозировка обычно применяется для однократной ежедневной инфузии.

Внутривенная инфузия III стадия (по классификации Фонтейна)

Растворить содержимое одного флакона (соответствует 60 мкг алпростатида) 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 алпростатида 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 алпростатида 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 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).

Способ и продолжительность приема

Алпростатил нельзя вводить болюсно!

Алпростатил 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 алпростадилла 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 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 – нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, например, 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 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 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.

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 алпростадила 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 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 навыки работы с соответствующим оборудованием.

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).

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 алпростадиллом, 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 алпростадила 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 потребителей

ООО «ВЕРОФАРМ»

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

Адрес принятия претензий: Россия, 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

Е-mail: info@veropharm.ru

<https://veropharm.ru>