

Алпростадил для инъекций USP  
БИОГЛАНДИН 0,1мг/0,2мл

**1. НАЗВАНИЕ ПРЕПАРАТА**

Алпростадил для инъекций USP  
БИОГЛАНДИН 0,1мг/0,2мл

**2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ**

Каждая ампула (0,2 мл) содержит:  
Алпростадил USP 0,1 мг.

Безводный спирт USP 0,2 мл

**3. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ФОРМА**

Концентрат для приготовления раствора для инфузий

Описание препарата: прозрачный бесцветный раствор без механических примесей

**4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**

**4.1 Терапевтические показания**

Хронические облитерирующие заболевания периферических артерий (III и IV стадии) на стадии более в состоянии покоя и тропических изменений.

Для временного лечения открытого артериального протока, порока сердца у младенцев, до хирургического вмешательства. Врожденные пороки сердца включают легочную атрезию, легочный стеноз, атрезию трехстворчатого клапана, тетраду Фалло, разрыв дуги аорты, коарктацию аорты или транспозицию магистральных сосудов с другими дефектами или без них.

**4.2 Дозировка и способ применения:**

1) У взрослых для внутривенного лечения заболеваний периферических артерий используется график дозирования в несколько недель. Рекомендуемая доза составляет от 50 до 200 мкг/сут в 1 или 2 разделенных дозах в минимальной двухчасовой инфузии 200-500 мл раствора. Лечение должно длиться не менее 14 дней, при хорошем эффекте его продолжают еще 7-14 дней. Однако курс лечения не должен превышать 4 недель. Однако если ожидаемый эффект не появляется в течение двух недель, введение препарата в дальнейшем не продолжают.

В качестве растворителей подходит изотонический раствор натрия хлорида (физиологический раствор) или 5% или 10% раствор глюкозы. Раствор всегда готовят в течение короткого времени перед применением.

2) У новорожденных Алпростадил рекомендуется вводить посредством непрерывной внутривенной инфузии в крупную вену. Алпростадил можно также вводить через катетер пупочной артерии, помещенный в отверстие протока. Повышение рО<sub>2</sub> в крови у младенцев не зависит от способа введения препарата. Рекомендуемая начальная скорость инфузии - 0,05-0,1 мкг алпростадил (простагландин Е<sub>1</sub>) на килограмм массы тела в минуту. Рекомендуемая начальная доза составляет 0,1 мкг на килограмм массы тела в минуту, однако адекватный клинический ответ также наблюдался при использовании начальной дозы 0,05 мкг на килограмм массы тела в минуту. После достижения терапевтического ответа (у младенцев с ограниченным легочным кровотоком - увеличение рО<sub>2</sub>, у младенцев с ограниченным системным кровотоком - повышение системного артериального давления и рН крови) уменьшите скорость инфузии так, чтобы поддерживать минимальную эффективную дозу препарата. Этого можно достичь путем снижения скорости инфузии с 0,1-0,05 до 0,025-0,01 мкг на килограмм массы тела в минуту. Если при использовании дозы 0,05 мкг/кг массы тела в минуту достаточного ответа не наблюдается, дозу можно увеличить до 0,4 мкг/кг массы тела в минуту. Более высокие скорости инфузии не дают большего эффекта.

**ПРИМЕЧАНИЕ:** Введение алпростадил должно осуществляться только квалифицированным медицинским персоналом в учреждениях, имеющих детское отделение интенсивной терапии. Перед введением препарат необходимо разбавить до необходимой концентрации. Введение алпростадил новорожденным может привести к обструкции выходного отверстия желудка вследствие антральной гиперплазии. По-видимому, развитие такой реакции связано с продолжительностью применения и кумулятивной дозой препарата. Новорожденные, которые получают или должны получать алпростадил в течение более 120 часов, должны находиться под пристальным наблюдением для контроля признаков гиперплазии антрального отдела и выходной обструкции желудка. алпростадил следует использовать в течение наименьшего времени и в наименьшей дозе, которые позволяют достичь клинического

эффекта. Риски, связанные с длительным применением алпростадил, следует сопоставлять с возможной пользой от его использования у детей в критическом состоянии.

**Необходимый мониторинг:** у всех новорожденных следует периодически контролировать артериальное давление с помощью катетера пупочной артерии, аускультации или с помощью доплеровского датчика. Если артериальное давление значительно падает, немедленно уменьшите скорость инфузии. У младенцев с ограниченным легочным кровотоком эффективность алпростадил необходимо оценивать на основании улучшения оксигенации крови. У младенцев с ограниченным системным кровотоком эффективность алпростадил необходимо оценивать на основании улучшения системного артериального давления и рН крови.

У младенцев с ограниченным легочным кровотоком вызванное препаратом увеличение оксигенации крови обратно пропорционально значениям рО<sub>2</sub> до применения препарата. Наилучший ответ наблюдается у пациентов с низкими значениями рО<sub>2</sub>, а у пациентов со значениями рО<sub>2</sub> от 40 торр ответ обычно очень слабый.

**Инструкции по разведению:** Для приготовления инфузионных растворов разбавьте 0,2 мл алпростадил раствором хлорида натрия для инъекций USP или раствором декстрозы для инъекций USP. Неразбавленный алпростадил может вступать в реакцию с пластиковыми стенками капельных камер, вызывая изменение внешнего вида камеры и помутнение раствора. В этом случае следует заменить раствор и капельную камеру. В процессе использования капельной камеры в нее следует добавлять уже разбавленный раствор для внутривенных инфузий, избегая прямого контакта неразбавленного раствора со стенками капельной камеры. Посредством разбавления приготовьте необходимый объем раствора в соответствии с мощностью имеющейся инфузионной системы. Используйте свежеприготовленные инфузионные растворы. Любые неиспользованные остатки раствора, которые хранились более 24 часов, необходимо утилизировать.

**Инструкции по разведению и скорости инфузии для получения дозы 0,1 мкг на кг массы тела в минуту.** Скорость инфузии = мл/мин на кг X масса тела пациента.

**4.3 Противопоказания**

**Для лечения заболеваний периферических артерий:** повышенная чувствительность к активному веществу или к любому из вспомогательных веществ, беременность и лактация,

острый или подострый инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия или тяжелая стабилизированная стенокардия, декомпенсированная сердечная недостаточность, тяжелые нарушения сердечного ритма, обострение течения ишемической болезни сердца;

хроническая обструктивная бронхолегочная болезнь в стадии дыхательной недостаточности, отек легких или легочный инфильтрат, что подтверждается рентгеном или клинически; тяжелая степень хронической обструктивной болезни легких или легочное веноокклюзионное заболевание;

инфильтративное заболевание легких; отек мозга и гипергидратация; острая печеночная недостаточность (повышение уровня трансаминаз или гамма-ГТ) или известная тяжелая печеночная недостаточность (включая ее в анамнезе);

хроническая сердечная недостаточность III - IV функционального класса по NYHA; митральный и/или аортальный стеноз и/или недостаточность; имеющийся риск кровотечений (инсульты, желудочно-кишечные язвы, пролиферативная ретинопатия со склонностью к кровотечениям, полиатравмы и др.); история нарушения мозгового кровообращения в течение последних 6 месяцев; тяжелая гипотония; почечная дисфункция (олигоанурия); сопутствующая терапия сосудорасширяющими и антикоагулянтными лекарственными средствами.

**При назначении новорожденным:**

повышенная чувствительность к активному веществу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1, респираторный дистресс-синдром,

спонтанно стойкий открытый артериальный проток.

**4.4 Специальные предупреждения и меры предосторожности при использовании**

Алпростадил должен назначаться только опытным врачом-специалистом с доступом к современному приборам, позволяющим постоянно контролировать функции сердца и кровеносных сосудов.

Повышенная осторожность необходима:

при выраженной или симптоматической гипотонии, у пациентов с сердечной недостаточностью (в частности, следует соблюдать осторожность для снижения нагрузки на объем раствора, в котором растворен препарат);

у пациентов, проходящих гемодиализ (в этом случае лечение алпростадилем всегда должно быть приурочено к постдиализному периоду);

у пациентов, получавших сосудорасширяющую или антикоагулянтную терапию (в связи с возможностью потенцирования сосудорасширяющего или антикоагулянтного эффекта);

у пожилых диабетиков, которые лечатся инсулином, особенно если имеется более обширное поражение сосудов.

По показаниям к лечению ICHDK инфузионная терапия алпростадилем всегда является частью комплексного ухода за пациентом.

Клинический эффект является долгосрочным и также может наблюдаться с некоторой латентностью (т.е. после завершения курса лечения).

Алпростадил нельзя назначать в виде болюсной инъекции.

Применение алпростадил не рекомендуется в педиатрической популяции при показаниях хронической ишемии нижних конечностей.

Осторожность у новорожденных особенно необходима при возникновении брадикард, гипотонии, тахикардии и пихорядочных состояний.

Примерно у 10-12% новорожденных с врожденными пороками сердца, получающих алпростадил (простагландин Е<sub>1</sub>), наблюдается апноэ. Апноэ чаще всего наблюдается у новорожденных с массой тела менее 2 кг и обычно развивается в течение первого часа инфузии препарата. Таким образом, во время использования алпростадил следует контролировать респираторный статус пациента, а оборудование для искусственной вентиляции легких должно находиться в непосредственном доступе.

Алпростадил следует назначать в течение кратчайшего необходимого времени и в самой низкой дозе, которая все еще обеспечивает терапевтический ответ. При длительной инфузии необходимо оценить риски в отношении возможных преимуществ, которые могут возникнуть для этих новорожденных с критическим заболеванием.

Патолого-анатомические исследования артериального протока и легочных артерий новорожденных, получавших простагландин Е<sub>1</sub> выявляют гистологические изменения, связанные с эффектом, ослабляющим эти структуры. Детали или клиническая значимость этих результатов неизвестны.

Сообщалось о юкстальном разрастании длинных костей у новорожденных после длительной инфузии алпростадил. После отмены препарата пролиферация у детей стихала.

Из-за того, что простагландин Е<sub>1</sub> является мощным ингибитором агрегации тромбоцитов, Алпростадил следует применять с осторожностью у новорожденных, склонных к кровотечениям.

Алпростадил нельзя назначать новорожденным с респираторным дистресс-синдромом. Всегда необходимо поставить дифференциальный диагноз между респираторным дистресс-синдромом и цианотическим пороком сердца (снижением легочного кровотока). Если диагностические варианты не доступны сразу, диагноз должен основываться на наличии цианоза (рО<sub>2</sub> менее 40 мм рт.ст.) и ограниченном кровотоке в легких на основе рентгеновской записи.

У всех новорожденных следует периодически контролировать артериальное давление с помощью катетера пупочной артерии, аускультации или с помощью доплеровского датчика. Если артериальное давление значительно падает, немедленно уменьшите скорость инфузии. У младенцев с ограниченным легочным кровотоком эффективность алпростадил необходимо оценивать на основании улучшения оксигенации крови. У младенцев с ограниченным системным кровотоком эффективность алпростадил

необходимо оценивать на основании улучшения системного артериального давления и pH крови.

Артериальное давление должно контролироваться катетером в плечевой артерии, аускультацией или с помощью доплеровского зонда. При значительном снижении артериального давления скорость инфузии должна быть немедленно снижена. Сообщалось об ослаблении стенки артериального протока и легочных артерий в основном при длительном приеме.

Назначение алпростадил новорожденным может вызвать обструкцию желудка из-за гиперплазии. Этот эффект, очевидно, зависит от длительности лечения и кумулятивной дозы препарата. У тех новорожденных, где рекомендовано вводить алпростадил более 120 часов, следует наблюдать тщательный контроль за развитием гиперплазии и обструкции желудка.

У новорожденных с пониженным легочным кровотоком увеличение оксигенации обратно пропорционально предыдущим значениям  $pO_2$ , т.е. лучший ответ наблюдается у пациентов с низкими значениями  $pO_2$  (менее 40 мм рт.ст.), в то время как у пациентов с высокими значениями  $pO_2$  (более 40 мм рт.ст.) ответ обычно минимальный. У новорожденных со сниженным кровотоком в легких эффективность алпростадил измеряют путем контроля повышения оксигенации крови. У новорожденных со сниженным кровотоком в легких эффективность показана при контроле повышения артериального давления и pH крови.

#### 4.5 Лекарственное и другие взаимодействия

При применении алпростадил может произойти потенцирование эффекта одновременно вводимых антигипертензивных препаратов и сосудорасширяющих средств.

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении антикоагулянтов или антиагрегантов в связи с возможным повышенным риском кровотечений.

О каких-либо лекарственных взаимодействиях между алпростадил (простагландин E<sub>1</sub>) и стандартными препаратами (такими как пенициллин и гентамицин, допамин и изопротеренол, сердечные гликозиды и фуросемид) у новорожденных с ограниченным легочным или системным кровотоком не сообщалось.

#### 4.6 Беременность и лактация

Препарат противопоказан при беременности и в период грудного вскармливания. Женщины детородного потенциала, которые лечатся алпростадил, должны использовать эффективную контрацепцию во время лечения.

#### 4.7 Влияние на способность управлять автомобилем и использовать машины

Алпростадил может вызвать падение артериального давления и, следовательно, может оказывать умеренное влияние на способность управлять автомобилем и использовать машины. Пациенты должны быть осведомлены об этой возможности и рекомендовать проявлять осторожность при вождении или управлении машинами. Эти системные симптомы, вызванные гипотонией, такие как головокружение или усталость, обычно исчезают вскоре после прекращения инфузии из-за короткого биологического периода полувыведения препарата.

#### 4.8 Побочные эффекты

При хронических облитерирующих заболеваниях артерий.

**Центральная нервная система:** головная боль, головокружение.

**Иммунная система:** аллергические реакции.

**Кровь и лимфатическая система:** лейкоцитоз, лейкопения.

**Сердечно-сосудистая система:** тахикардия, стенокардия, острая сердечная недостаточность, остановка сердца, снижение артериального давления, ортостатическая гипотензия.

**Дыхательная система:** отек легких.

**Желудочно-кишечный тракт:** ощущение дискомфорта в эпигастриальной области, тошнота, рвота, диарея.

**Скелетно-мышечная система:** гиперлозистоз.

**Мочеполовая и выделительная системы:** анурия, гематурия, почечная недостаточность.

Разное: появление признаков флебита проксимальнее места введения (признаки воспаления исчезают через несколько часов после прекращения инфузии или изменения места введения), ощущение недомогания, озноб, повышенная утомляемость, повышенная потливость, кожная сыпь, зуд, крапивница, гиперкалиемия или гипокалиемия, гипогликемия, транзиторное повышение активности печеночных

трансаминаз в сыворотке крови, увеличение титра С-реактивного белка в плазме крови.

#### Применение у новорожденных

**Центральная нервная система:** Алноз было зарегистрировано примерно у 12% новорожденных, получавших препарат. Другими частыми нежелательными реакциями были лихорадка (примерно у 14% пациентов) и судороги (примерно у 4% пациентов). О следующих реакциях сообщалось менее чем у 1% пациентов: мозговое кровоотечение, гиперокстензия шеи, повышенная раздражительность, гипотермия, нервозность, вялость и жесткость мышц.

**Сердечно-сосудистая система:** Приливы жара являются наиболее частыми нежелательными реакциями, о них сообщалось примерно у 10% пациентов; брадикардия наблюдалась примерно у 7% пациентов, гипотензия - примерно у 4% пациентов, тахикардия - примерно у 3% пациентов, остановка сердца - примерно у 1% пациентов, отеки - примерно у 1% пациентов. Менее чем у 1% пациентов отмечались застойная сердечная недостаточность, гиперемия, блокада II степени, шок, спазм воронки правого желудочка, суправентрикулярная тахикардией и фибрилляция желудочков.

**Дыхательная система:** у менее чем 1% пациентов наблюдались брадикардия, бронхиальные хрипы, гиперкапния, угнетение дыхания, дыхательная недостаточность и тахипноэ.

**Желудочно-кишечный тракт:** у некоторых пациентов сообщалось об обструкции выходного отверстия желудка, вторичной по отношению к антральной гиперплазии. Примерно у 2% пациентов наиболее частой нежелательной реакцией была диарея. Менее чем у 1% пациентов отмечались желудочная регургитация и гипербилирубинемия.

**Гематологическая система:** примерно у 1% пациентов наиболее частой нежелательной реакцией было диссеминированное внутрисосудистое свертывание, и менее чем у 1% пациентов отмечались анемия, кровоотечение и тромбоцитопения.

**Выделительная система:** менее чем у 1% пациентов отмечались анурия и гематурия.

**Скелетно-мышечная система:** сообщалось о кортикальной пролиферации длинных костей.

**Разное:** у 2% пациентов был зарегистрирован сепсис. Менее чем у 1% пациентов отмечались перитонит, гипокальциемия и гипогликемия.

#### 4.9 Передозировка

Симптомы передозировки могут включать остановку дыхания (алноз), замедление сердечного ритма (брадикардия), лихорадку, низкое кровяное давление, слабость, лихорадку, гипотензию и приливы жара. Если возникает алноз или брадикардия, прекратите инфузию и окажите необходимую помощь. Следует соблюдать осторожность при возобновлении инфузии. В случае лихорадки или гипотензии снижайте скорость инфузии до тех пор, пока эти симптомы не исчезнут. Приливы жара обычно являются следствием неправильной установки внутриартериального катетера, в этом случае следует изменить положение катетера.

#### 5. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Алпростадил (простагландин E<sub>1</sub>) относится к семейству естественных кислых липидов с различными фармакологическими эффектами. Наиболее заметными эффектами являются вазодилатация, ингибирование агрегации тромбоцитов и стимуляция гладкой мускулатуры кишечника и матки. При внутривенном введении дозы от 1 до 10 мкг алпростадил (простагландин E<sub>1</sub>) на килограмм массы тела снижает артериальное давление (за счет уменьшения периферического сопротивления). Рефлекторное увеличение сердечного выброса сопровождается снижением артериального давления. Гладкая мускулатура артериального протока чувствительна к алпростадилу (простагландину E<sub>1</sub>), а у ягнят мускулатура протока заметно расслабляется в присутствии препарата. При инфузии алпростадил (простагландин E<sub>1</sub>) младенцам с ограниченным легочным кровотоком у около 50% пациентов наблюдалось повышение  $pO_2$  в крови не менее чем на 10 торр (среднее повышение составило примерно 14 торр, среднее увеличение насыщения крови кислородом - примерно 23%). Наилучший ответ на препарат наблюдался у пациентов в возрасте 4 дней или меньше с низким уровнем  $pO_2$  в крови. У младенцев с ограниченным системным кровотоком применение алпростадил (простагландин E<sub>1</sub>) часто способствовало повышению pH у детей с ацидозом, повышению системного артериального давления и снижению отношения давления в легочной артерии к

давлению в аорте. Алпростадил (простагландин E<sub>1</sub>) необходимо вводить непрерывно, поскольку он очень быстро метаболизируется.

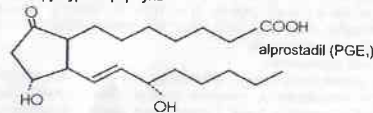
До 80% алпростадил (простагландин E<sub>1</sub>) может метаболизироваться за один проход через легкие, главным образом путем  $\beta$ - и <math>\omega1) в неизменном виде в моче не обнаруживается, сведения о накоплении алпростадил (простагландин E<sub>1</sub>) или его метаболитов в тканях отсутствуют.

#### 6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ИНФОРМАЦИЯ

##### 6.1 Описание

Алпростадил (простагландин E<sub>1</sub>) как вещество представляет собой кристаллический порошок от белого до почти белого цвета с температурой плавления от 110°C до 116°C. Его растворимость при 35°C составляет 8000 мкг на 100 мл бидистиллированной воды. Химическое название алпростадил (простагландин E<sub>1</sub>) — (11 $\alpha$ , 13E, 15S)-11,15-дигидрокси-9-оксопроста-13-ен-1-овая кислота, молекулярная масса — 354,49. БИОГ ЛАНДИН 0,1 мг/0,2 мл представляет собой стерильный раствор для внутрисосудистых инфузий у детей и содержит 500 мкг алпростадил (простагландин E<sub>1</sub>).

##### 6.2 Структурная формула



##### 6.3 Срок годности

24 месяца.

##### 6.4 Меры предосторожности

**Общие меры предосторожности:** Кортикальная пролиферация длинных костей, впервые обнаруженная у собак, также наблюдалась у младенцев, получавших длительные инфузии алпростадил (простагландин E<sub>1</sub>). Кортикальная пролиферация у младенцев регрессировала после отмены препарата. У младенцев, получавших алпростадил (простагландин E<sub>1</sub>) в стандартных дозах в течение от 10 часов до 12-днев и умерших по причинам, не связанными с открытием протока, в срезах тканей протока и легочных артерий были обнаружены разрывы интимы, уменьшение медиальной мышечной массы и разрывы медиальной и внутренней эластических пластинок. Также наблюдались локальные и аневризмальные дилатации и отек сосудистой стенки по сравнению с образцами младенцев, не получавших алпростадил (простагландин E<sub>1</sub>). Частота возникновения таких структурных изменений не установлена. Поскольку алпростадил (простагландин E<sub>1</sub>) ингибирует агрегацию тромбоцитов, следует с осторожностью применять алпростадил (простагландин E<sub>1</sub>) у новорожденных со склонностью к кровоотечению. Алпростадил (простагландин E<sub>1</sub>) не следует применять у новорожденных с респираторным дистресс-синдромом. Однако следует провести дифференциальный диагноз для разграничения пациентов с респираторным дистресс-синдромом (синдромом гиалиновых мембран) и пациентов с цианотическим поражением сердца (ограниченным легочным кровотоком). Если доступные возможности для постановки диагноза ограничены, цианоз ( $pO_2$  менее 40 торр) и ограниченный легочный кровоток, видимый на рентгенограмме, являются индикаторами наличия врожденных пороков сердца.

Онкогенез, мутагенез и нарушение фертильности. Долгосрочные исследования канцерогенности и влияния на фертильность не проводились. Анализ Эймса и щелочной элюции не выявили потенциального мутагена.

##### 6.5 Условия хранения

Хранить при температуре от 2°C до 8°C. Использовать инфузионный раствор сразу после приготовления. Любые неиспользованные остатки раствора, которые хранились более 24 часов, необходимо утилизировать.

##### 7. ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

UNITED BIOTECH (P) LIMITED.  
Bagbania, Baddi-Nalagarh Road,  
Dist. Solan (HP) - 174 101, ИНДИЯ