

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 13362/13.06.06г.	
694/11.04.06	<i>[Signature]</i>

ALPROSTAPINT 500 µg

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ЛЕКАРСТВЕН ПРОДУКТ

1. Търговско име на лекарствения продукт

ALPROSTAPINT 500 МИКРОГРАМА – концентрат за инфузионен разтвор

2. Количествен и качествен състав

1 ампула от 1 ml съдържа 500 микрограма Alprostadil

3. Лекарствена форма

Разтвор

4. Клинични данни

4.1. Показания

Поддържане на ductus arteriosus botalli отворен

PGE₁ е предназначен за временно поддържане отворен на ductus arteriosus при новородени с вроден цианотичен порок на сърцето, при които е жизненоважно протоктът да е отворен. Лечението може да бъде провеждано с цел поддържане на ductus arteriosus botalli отворен, като по този начин се подобрява кръвотока и кислородното насищане до момента, в който може да бъде извършена корективна или палиативна хирургична интервенция.

Вродените сърдечни пороци са:

- Малформации с намален белодробен кръвоток като белодробна атрезия, белодробна стеноза, трикуспидална атрезия, тетралогия на Фало.
- Малформации свързани с намален системен кръвоток, като коарктация на аортата, прекъсване на дъгата на аортата със стеноза на клапата или атрезия на лявата сърдечна половина.
- Разместване на големите съдове с или без други аномалии.

В допълнение - като спешна мярка - PGE₁ се прилага като допълващо лечение на неподдаваща се на терапевтично лечение остра хронична сърдечна недостатъчност при пациенти с предстояща сърдечна трансплантация, при които се наблюдава изостряне на симптомите и нестабилност, въпреки обичайното лечение (дигиталисови препарати, диуретици, ACE – инхибитори). При тези неподдаващи се на терапия пациенти, приемът на PGE₁ води до значително подобрение на инвазивната хемодинамика. При тези пациенти продължителната инфузионна терапия с PGE₁ води до подобрение на клиничните симптоми на острата хронична сърдечно-съдова недостатъчност.

4.2. Дозировка и начин на приложение и продължителност на лечението

Дозировка

Поддържане на ductus arteriosus botalli отворен:

Първоначално 50-100 ng PGE₁/kg/min. След постигането на ефект, което в случаите на нарушена белодробна функция означава подобрение на кислородния приток, и в случаи на нарушен системен кръвен поток означава



подобрене на системното кръвно налягане на организма и на кръвния рН, инфузионната скорост следва да бъде намалена до най-ниската ефективна доза.

Остра хронична сърдечна недостатъчност при пациенти с предстояща сърдечна трансплантация

Във всеки отделен случай, за такива критично болни пациенти, е необходимо да се тества каква дозировка е ефективна и приемлива, с помощта на катетър в дясната сърдечна половина за период от 24 – 72 часа. Определянето на индивидуалната доза се осъществява по стандартизирани етапи на титриране (2.5; 5; 10; 15; 20; 25; 30; 35; 40 ng/kg/min.), като преди всяко повишаване на дозата, с катетър в дясната сърдечна половина се извършва пълно измерване на хемодинамиката (сърдечна честота, периферно кръвно налягане, централно венозно налягане, белодробно капилярно оклузионно налягане и сърдечен капацитет) посредством терморазреждане. Повишаването на дозата следва да се извършва на интервали от по 15 минути. Повишаване на сърдечния индекс с поне 20% се счита за хемодинамичен параметър на успех.

Опитът показва, че индивидуалната максимална доза е между 5 – 40 ng/kg/min. В случай, че се появят странични действия (вж. (4.8.) „Нежелани реакции“), индивидуалната максимална доза следва да се намали до поне 50%, което представлява средна индивидуална начална доза от 2.5 – 20 ng/kg/min. Опитът показва, че в много случаи, причинени от повтаряне на индивидуалните нежелани странични реакции (вж. „Нежелани реакции“), или при появата на локални отоци по време на продължителна терапия с PGE₁ (съдоразширяващ ефект) при едновременно подобрене на клиничните симптоми на сърдечната недостатъчност, е възможно постепенно намаляване на поддържащата доза до 1 -5 ng/kg/min.

Вж. Също така и т. 4.4. “Предупреждения и специални предпазни мерки”

Начин на прием:

Само след разреждане със съответният разредител, чрез непрекъснатата централна венозна инфузия, при използването на подходяща автоматична инфузионна помпа (вж. „Указания за прилагане”).

Продължителност на лечението

Поддържане на ductus arteriosus botalli отворен:

В общия случай Alprostadint 500 микрограма – концентрат за инфузионен разтвор би следвало да се прилага само 2-3 дни преди определената дата за хирургична интервенция. При внимателна преценка на рисковете и ползите обаче, в изключителни случаи лечението може да се удължи (до 3 седмици). (Вж. също т.4.4. “Предупреждения и специални предпазни мерки” и т. 4.8. “Нежелани реакции”).

Остра хронична сърдечна недостатъчност при пациенти с предстояща сърдечна трансплантация

Продължителността на лечението зависи от клиничните изисквания.



4.3. Противопоказания

Свръхчувствителност към някоя от съставките.

Освен това, при поддържане на ductus arteriosus botalli отворен:

Респираторни затруднения, в случаи, когато ductus arteriosus botalli остане спонтанно отворен

Освен това, в случаите на остра хронична сърдечна недостатъчност при пациенти с предстояща сърдечна трансплантация:

Пациенти с недостатъчно лекувани форми на сърдечни аритмии и коронарна болест на сърцето.

Пациенти, претърпели сърдечен инфаркт или удар в рамките на 6 месеца преди началото на терапията.

Пациенти с клинични или радиологични показания на белодробен оток или начални признаци на белодробен оток (напр. белодробни инфилтрации), и в случаи на остри хронични нарушения на вентилацията в резултат на хронично ограничение на дихателните пътища.

Пациенти с признаци на остри чернодробни нарушения (повишени стойности на трансаминазите или гама глутамилтрансферазата), или установени остри чернодробни нарушения,

В случай, че е възможна появата на кръвоизливи (нови стомашни или дуоденални язви, политравми).

4.4. Специални предупреждения при употреба

Този медицински препарат съдържа 790 mg етилов алкохол на ml. Това е опасно за пациенти с алкохолна зависимост, и трябва да се има предвид при лечението на жени по време на бременност и кърмене, на деца и високорискови групи като например пациенти с чернодробни заболявания или епилепсия.

При поддържане на ductus arteriosus botalli отворен:

PGE₁ следва да бъде предписван и прилаган на деца само в педиатрични клиники, разполагащи с апаратура за кардиологична диагностика и педиатрична спешна помощ.

При деца с вроден сърдечен порок следва да бъдат редовно наблюдавани следните параметри:

- газове в артериалната кръв (P_{O2}, P_{CO2})
- рН на артериалната кръв
- кръвно налягане (вж. по-горе)
- ЕКГ
- сърдечна честота
- дихателна честота
- дихателен статус (в началото на продължителен мониторинг)

При деца с аномалии на дъгата на аортата е необходимо освен това да се наблюдават и следните параметри:

- кръвно налягане (следва да се измерва в низходяща аорта или долен крайник)
- палпация на феморален пулс
- измерване на бъбречното отделяне



Апнея се появява най-често при новородени с цианоза, с тегло при раждането по малко от 2 000 гр., през първите часове на инфузията. Трябва да се предвидят възможности за интубация или продължителна аспирация. Това се отнася също и при евентуално транспортиране. PGE₁ следва да се приема във възможно най-ниски дози във възможно най-кратко време, за да се постигне желаният ефект. Рискът от продължително лечение следва да бъде добре премерен и съпоставен с ползите за сериозно болни новородени деца.

Новородени, които получават този препарат повече от 5 дни, следва да бъдат наблюдавани за потенциална опасност от поява на обусловена от дозата хиперплазия на стомашната лигавица на антрума, или затваряне на пилора.

При новородени със синдром на нарушено дишане, който понякога погрешно се приема за цианотичен сърдечен порок, прилагането на PGE₁ трябва абсолютно да се избягва!

Новородени с предразположение към кръвоизливи трябва да бъдат наблюдавани (катетър на пъпната артерия, аускултация или изследване с Доплеров апарат).

Ако се забележи понижаване на кръвното налягане, скоростта на инфузията следва да бъде намалена незабавно.

Остра хронична сърдечна недостатъчност при пациенти с предстояща сърдечна трансплантация

Alprostapint може да се прилага единствено в центрове с достатъчно опит в грижите за пациенти с предстояща сърдечна трансплантация, като се осигури възможност за инвазивен хемодинамичен мониторинг за период от 48 – 72 часа, както и да съществува възможност за обучение на пациентите относно прилагането на продължителна извънболнична инфузионна терапия.

За да се осигури оптимален хемодинамичен ефект в цялото кръвообращение с PGE₁, положителният флуиден баланс следва да бъде гарантиран посредством съпътстващ хемодинамичен мониторинг. Дванадесет часа след непрекъснатия прием на оптималната индивидуална доза, следва да бъде извършена повторна оценка на хемодинамиката. В този момент се счита за достатъчно подобрени поддържането на остро повишаване на сърдечния индекс с поне 20% в сравнение с базовата стойност (преди приема на PGE₁) и ако е необходимо - намаляване на белодробното съдово съпротивление на поне 4 единици по Wood.

Изчисление на единиците на Wood:

белодробно средно артериално налягане – капилярно оклузионно налягане
минутен сърдечен обем

Минутният сърдечен обем представлява обемът кръв, който се изпомпва от сърцето за една минута. Единиците, в които се измерва са литър/минута. Цифровото му изражение за здрави възрастни хора е около 5 л/мин. При натоварване минутният сърдечен обем може да се покачи четирикратно и да достигне стойности до 20 л/мин.



Продължителната инфузионна терапия с Alprostadil е оправдана, ако и субективно се понася. За да бъде осъществена инфузията, се поставя централен венозен постоянен катетър, свързан с автоматична преносима помпа. Продължителната инфузионна терапия с Alprostadil следва да бъде наблюдавана и контролирана всяка седмица през първия месец, а след това всеки месец, в медицински център, оборудван за лечение на сърдечна недостатъчност.

Този тип продължително прилагане на Alprostadil предполага висока степен на сътрудничество от страна на пациента, например за асептичното приготвяне на инфузионния разтвор, съзнателно провеждане на инфузията, внимателна работа с катетъра. Абсолютно необходимо е лекарят да Ви даде адекватни указания и да Ви помогне да овладеете начините за безопасното му използване. Особено голямо значение има асептичното приготвяне на инфузионния разтвор. В допълнение, пациентът трябва да бъде информиран, че постоянната и непрекъсната инфузия на Alprostadil е абсолютно необходима и че дори и най-малкото прекъсване на продължителна инфузия може да доведе до бърза поява на симптомите. При прилагането на Alprostadil е важно да се разбере, че такава терапия най-често се прави без прекъсване и за по-продължителен период от време. Важен фактор при предписването на лечение с Alprostadil е именно съгласието и готовността на пациента да прояви висока степен на отговорност по отношение на провеждането на терапията.

4.5. Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

При лечение с PGE₁ е възможно усилването на действието на антихипертоничните препарати.

Антикоагулантният ефект на PGE₁ може да засили хеморагичния ефект на оралните антикоагуланти, хепарина, тромбоцитните антиагреганти и тромболитичните средства.

Поради потенциалното увеличение на съдоразширяващия ефект, други съдоразширяващи препарати следва да се приемат успоредно само при интензивно наблюдение на сърдечносъдовите функции.

α -симпатомиметиците (metaraminol, epinephrine, phenylephrine) могат да намалят съдоразширяващия ефект на PGE₁.

4.6. Бременност и кърмене

Все още няма достатъчно данни, отнасящи се до ефекта от прилагането върху хора. Затова Alprostadil не трябва да бъде предписван на бременни или кърмещи жени.

4.7. Ефект върху способността за шофиране и работа с машини

Няма информация за потенциалното въздействие при шофиране или работа с машини на пациенти с остра хронична сърдечна недостатъчност. По принцип съществуваща остра хронична сърдечна недостатъчност и нейното лечение, могат да доведат до нарушение на възможностите за шофиране или работа с машини. Във всеки отделен случай, лекарят следва да установи дали такова нарушение може да се очаква.



4.8. Нежелани лекарствени реакции

Следните странични ефекти са били наблюдавани при деца с остри вродени сърдечни пороци:

Често:

Апнея (обусловена от дозата – вж. т. 4. „ Предупреждения и специални предпазни мерки), температура (като въздействие върху ЦНС), зачервяване на кожата, ниско кръвно налягане, брадикардия, тахикардия, диария, крампи или спазматични мускулни свивания.

В 1% от случаите или по-рядко:

Сърдечносъдова система: шок, застойна сърдечна недостатъчност, спиране на сърцето, сърдечна аритмия, сърдечен блок 2-ра степен, суправентрикуларна тахикардия, вентрикуларна фибриляция, оток, хиперемия.

Дишане: забавено дишане, ускорено дишане, хъхрещо дишане, нарушения в дишането вкл. подтискане на дишането.

Метаболизъм: повишено съдържание на въглероден двуокис в кръвта, увеличени или понижени нива на калий в кръвта, понижени нива на калций в кръвта, повишени или понижени нива на кръвна захар (когато се приема от новородени деца на диабетици).

Стомашно-чревен тракт: остри възпаления на червата.

Нервна система: хиперекстензия на врата, свръхвъзбудимост, нервност, летаргия.

Кръв: анемия, тромбоцитопения, кръвоизливи, нарушения в съсирваемостта на кръвта (дисеминирана вътривенозна коагулация).

Урогенитален тракт: бъбречна недостатъчност, забавяне на отделянето на урина, поява на кръв в урината.

Черен дроб: повишени стойности на билирубин.

Общо: инфекции, ниска телесна температура, уртикария.

Предразположение към определени нежелани реакции се наблюдава при деца с тегло по-малко от 2 кг при раждането (нежелани сърдечносъдови реакции, подтискане на дишането) и при деца с цианоза (дихателни затруднения). Подобни предразположения съществуват също така и когато инфузията продължава повече от 48 часа (нежелани сърдечносъдови реакции, и такива на централната нервна система) и при стойност на рН 7.1 или по-ниска (ЦНС).

Продължително лечение:

При продължително лечение е възможна появата на повишено разрастване на кората (кортикална пролиферация) на дългите кости (hyperostosis) с нарушения на минерализацията на покриващите кости, които обаче се възстановяват след прекратяване на лечението.

В допълнение: наблюдавани са и нарушения на ductus arteriosus botalli, белодробната артерия или аортата (отслабване на стените, вкл. образуването на отоци, фисури и дори аневризми).

В изолирани случаи появата на зависима от дозата хиперекстензия на стомашната лигавица на антрума или на затваряне на пилора, следва да бъдат внимателно наблюдавани (вж. т. „ Предупреждения и специални предпазни мерки”).



Пациенти с предстояща трансплантация с остра хронична сърдечна недостатъчност

При пациенти с остра хронична сърдечна недостатъчност са наблюдавани следните нежелани реакции:

Много често (над 10%): зачервяване, безпокойство, общо неразположение, болки (ставни и мускулни болки, главоболие), повръщане, температура.

Често (до 10%): еритема, ниско кръвно налягане, стомашни болки, повишена сърдечна честота, диария, студени тръпки, намалена бъбречна функция (повишение на серум креатинина).

В допълнение следните нежелани реакции са наблюдавани при пациенти заболяване на периферните клапи след интравенозен прием на ниски дози PGE₁: Чувствителност към топлина, потене, стомашно - чревни симптоми (гадене, загуба на апетит), кожни реакции (алергични симптоми, сърбеж), дразнене на кожата (изтръпване и бодеж), ставни оплаквания, световъртеж и умора, състояния на дезориентация, бърз и неравномерен сърдечен ритъм, сърцебиене, болки в гръдния кош.

В изолирани случаи са наблюдавани появата на внезапно събиране на течност в белите дробове (белодробен оток) или на общи функционални сърдечни нарушения.

След лечение с продължителност повече от 2 – 4 седмици са наблюдавани изолирани случаи на образуване на излишна костна тъкан, при тубуларните кости, което след това се възстановява.

Отклонения от лабораторните параметри (като завишени чернодробни стойности, увеличение на тромбоцитите в кръвта, и изменение на броя на левкоцитите), които се връщат в нормалните си граници след прекратяване на инфузионната терапия.

4.9. Предозиране

При новородени и деца:

Признаци на предозиране могат да бъдат задържането на дишането, брадикардия, температура, ниско кръвно налягане и кожни обриви. При задържане на дишането и брадикардия, инфузията следва да бъде прекратена и да се започне подходящо медикаментозно лечение. При продължаване на лечението е необходимо внимание. При температура или ниско кръвно налягане инфузионната скорост следва да бъде намалена до отшумяването на симптомите.

Обривите обикновено са предизвикани от неправилно поставен артериален катетър и могат да бъдат излекувани чрез смяна на позицията на наконечника на катетъра.

При възрастни:

При възрастни появата на нежелани реакции е по-често възможна, по-специално понижаване на кръвното налягане и рефлукторно ускорена сърдечна честота (ускорен пулс), заради съдоразширяващия ефект на препарата. При предозиране, дозата на Alprostadil 500 микрограма *концентрат за инфузионен разтвор* следва да бъде намалена или инфузионната терапия следва да бъде прекратена.



Лечението на симптомите на предозирането трябва да бъде патогномонично, въпреки че като цяло не е необходимо, с оглед на бързия метаболизъм на активното вещество.

5. Фармакологични данни

5.1. Фармакодинамични свойства

Код по терапевтична класификация: АТС-Code C01EA01.

Alprostadil спада към групата на естествено образуващите се простагландини. Сред най-важните му фармакологични действия са разширяването на съдовете, инхибиране на тромбоцитната агрегация и активиране на тромбоцитите.

При терапия с цел поддържане на ductus arteriosus botalli отворен

Благодарение на въздействието, което има върху гладката мускулатура на ductus arteriosus botalli, Alprostadil инхибира функционалното затваряне на ductus скоро след раждането или предизвиква обратно развитие на преградата, което при деца с нарушен кръвоток означава увеличение на белодробния или системен кръвоток. Наблюдава се също така и намаление на белодробната съдова резистентност, което при новородени с вроден сърдечен порок с увеличение на съдовата резистентност, води до подобрене на белодробния кръвоток. При наличието на цианотичен порок на сърцето, Alprostadil води до подобрене на кислородното насищане на тъканите. При деца с прекъсване на дъгата на аортата или с остра коарктация на аортата, Alprostadil улеснява поддържането на дисталната аортна перфузия, позволявайки на кръвта да преминава през ductus arteriosus от белодробната артерия към аортата. При деца с коарктация на аортата, Alprostadil увеличава проходимостта на аортата, или като отпуска тъканите на ductus в стената на аортата, или като увеличава диаметъра на аортата като следствие от разширяването на ductus.

При деца с такива пороци на аортната дъга, системният кръвоток в долната част на тялото е увеличен, което води до подобрене на кислородното насищане на тъканите и по-добър бъбречен кръвоток.

Времето на достигане на максимален ефект след началото на инфузията е: за деца с коарктация на аортата обикновено около 3 часа (15 минути – 11 часа), за деца с прекъсване на дъгата на аортата около 1 ½ часа (15 минути – 4 часа) и при деца с цианотичен порок на сърцето около 30 минути.

Остра хронична сърдечна недостатъчност при пациенти с предстояща трансплантация

За тези критично болни пациенти най-важният фармакологичен ефект на Alprostadil е подобренето на хемодинамиката, което намира отражение в следното:

- нарастване на ударния обем и на сърдечния индекс
- намаление на системното артериално кръвно налягане, белодробното налягане, налягането в десния вентрикул, и на белодробната капилярна съдова резистентност.



5.2. Фармакокинетични свойства

При хората метаболизмът на PGE₁ протича бързо (основно посредством β- и ω-окисление. До 80% PGE може да се метаболизира при едно преминаване през белите дробове.

Отделянето на метаболитите става основно през бъбреците в рамките на 24 часа.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Генотоксичните опити показват, че не се очаква мутагенно въздействие при хората.

6. Фармацевтични данни

6.1. Списък на помощните вещества

Чист алкохол

6.2. Физико-химични несъвместимости

Подходящи разредители за интравенозна инфузия са физиологичен разтвор или 5% глюкозен разтвор. Не са правени тестове за евентуална съвместимост с други инфузионни разтвори.

6.3. Срок на годност

24 месеца; приготвен разтвор трябва да се използва в рамките за 24 часа.

6.4. Специални условия на съхранение

Съхранява се при температура 2°C - 8°C (в хладилник) и на тъмно.

6.5. Данни за опаковката

5 кафяви стъклени ампули хидр. клас I според Европейската фармакопея.

Опаковки по 5 ампули по 1 ml

6.6. Специфични предназначени мерки

Подходящи разредители са физиологичен разтвор или 5% глюкозен разтвор.

Приготвяне на инфузионния разтвор:

Поддържане на ductus arteriosus botalli отворен:

В общия случай 1 ml Alprostopint 500 микрограма – концентрат за инфузионен разтвор се разрежда със стерилен изотоничен разтвор на натриев хлорид или 5%-ов воден разтвор на глюкоза в асептични условия до достигане на краен обем от 100 – 250 ml. Приготвеният разтвор съдържа 500 микрограма PGE₁.

За инфузионна скорост от 50 ng/kg/min:

Инфузионен разтвор, вкл. Обема на ампулата (ml)	Концентрация на Alprostadil в разтвора (µg/ml)	Инфузионна скорост (ml/kg/h)
250	2	1.5
100	5	0.6

Остра хронична сърдечна недостатъчност при пациенти с предстоеща сърдечна трансплантация



Като правило 1 ml Alprostadil 500 микрограма – концентрат за инфузионен разтвор се разрежда със стерилен изотоничен разтвор на натриев хлорид или 5%-ов воден разтвор на глюкоза в асептични условия до достигането на краен обем от 100 ml. Този инфузионен разтвор се влива за период от 48 часа.

За инфузионна скорост от 2.5 ng/kg/min:

Инфузионен разтвор, вкл. Обема на ампулата (ml)	Концентрация на Alprostadil в разтвора ($\mu\text{g/ml}$)	Инфузионна скорост (ml/kg/h)
100	5	0.03

Да се избягва директен контакт на концентрата с пластмасови повърхности: Затова се препоръчва Alprostadil 500 микрограма – концентрат за инфузионен разтвор да се поставя направо във вече приготвения разтвор, като по този начин, след изтегляне на съответното количество, се избягва директен контакт със стените на съда.

Разтвори, приготвени преди повече от 24 часа трябва да се унищожат!

7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба:
Pint-Pharma Ges.m.b.H., 1210 Vienna, Heinrich von Buolgasse 18/2

8. Регистрационен номер в регистъра по чл. 28 от ЗЛАХМ:
20020373

9. Дата на първото разрешение / Подновяване
14 май 2002 г.

10. Дата на актуализация на текста
27 септември 2005 г.

