

**АЛПРОСТАПИНТ 500 микрограма, 500 микрограма/ml, 0.05%, концентрат  
за инфузионен разтвор**

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ЛЕКАРСТВЕН ПРОДУКТ**

**1. Търговско име на лекарствения продукт**

**АЛПРОСТАПИНТ 500 МИКРОГРАМА – концентрат за инфузионен  
разтвор**

**2. Количествен и качествен състав**

1 ампула от 1 ml съдържа 500 микрограма Алпростадил (*Alprostadil*) в безводен  
алкохол

**3. Лекарствена форма**

Разтвор

**4. Клинични данни**

**4.1. Показания**

Поддържане на ductus arteriosus botalli отворен

PGE<sub>1</sub> е предназначен за временно поддържане отворен на ductus arteriosus при  
новородени с вроден цианотичен порок на сърцето, при които е жизненоважно  
протока 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 - PGE<sub>1</sub> се прилага като допълващо лечение на  
неподдаваща се на терапевтично лечение тежка 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 PGE<sub>1</sub> води до  
значително подобрение на хемодинамиката, установено инвазивно. При тези  
пациенти продължителната инфузионна терапия с PGE<sub>1</sub> води до подобрение на  
клиничните симптоми на тежката хронична сърдечно-съдова недостатъчност.

**4.2. Дозировка и начин на приложение и продължителност на лечението**

**Дозировка**

Поддържане на ductus arteriosus botalli отворен:

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към РУ	4-2232, 10.06.08
Одобрено:	12/12.02.08r



Първоначално 50-100 ng PGE<sub>1</sub>/kg/min. След постигането на ефект, което в случаите на нарушена белодробна функция означава подобрене на кислородния приток, и в случаи на нарушен системен кръвен поток означава подобрене на системното кръвно налягане на организма и на рН на кръвта, инфузионната скорост следва да бъде намалена до най-ниската ефективна доза.

#### Тежка 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 капиллярно 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 PGE<sub>1</sub> (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 Алпростапинт 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”).

Тежка хронична сърдечна недостатъчност при пациенти с предстояща сърдечна трансплантация





Продължителността на лечението зависи от клиничните показания.

#### **4.3. Противопоказания**

Свръхчувствителност към някои 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 тежка 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 инсулт в рамките на 6 месеца преди началото на терапията;

Пациенти с клинични или рентгенови данни за белодробен оток или начални признаци на белодробен оток (напр. белодробни инфилтрации), и в случаи на тежки хронични нарушения на вентилацията в резултат на хронична обструкция на дихателните пътища;

Пациенти с лабораторни данни за остри чернодробни увреждания (повишени стойности на трансаминазите или гама глутамилтрансферазата), или установени остри чернодробни увреждания;

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:

PGE<sub>1</sub> 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:

- артериален кръвногазов анализ (pH, P<sub>O2</sub>, P<sub>CO2</sub>)
- 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. PGE<sub>1</sub> следва да се приема във възможно най-ниски дози, във възможно най-кратко време, до постигане на 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 PGE<sub>1</sub> 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 установи понижаване на кръвното налягане, скоростта на инфузията следва да бъде намалена незабавно.

#### Изострена хронична сърдечна недостатъчност при пациенти с предстояща сърдечна трансплантация

Алпростацинт 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 върху цялото кръвообращение с PGE<sub>1</sub>, положителният баланс на течностите 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 подобрение поддържането на повишаването на сърдечния индекс с поне 20% в сравнение с базовата стойност (преди приема на PGE<sub>1</sub>) 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 крайно 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 в покой е 4,5 – 5 л/мин. При натоварване минутния сърдечен обем може да се покачи четирикратно и да достигне стойности до 20 л/мин.

Продължителната инфузионна терапия с Алпростапинт е оправдана, ако е налице добра поносимост. За да бъде осъществена инфузията, се поставя централен венозен постоянен катетър, свързан с автоматична преносима помпа. Продължителната инфузионна терапия с Алпростапинт 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 Алпростапинт 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 Алпростапинт е абсолютно необходима и че дори и най-малкото прекъсване на продължителна инфузия може да доведе до бърза поява на симптомите. При прилагането на Алпростапинт 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 Алпростапинт 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 PGE<sub>1</sub> е възможно усилването на действието на антихипертоничните препарати.

Антикоагулантния ефект на PGE<sub>1</sub> може да засили хеморагичния ефект на оралните антикоагуланти, хепарина, тромбоцитните антиагреганти и тромболитичните средства.

Поради потенциалното засилване 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 PGE<sub>1</sub>.

#### **4.6. Бременност и кърмене**

Доколкото данните за влияние върху човешкия ембрион са ограничени, Алпростапинт 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 прецени 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 контракции.

В 1% от случаите или по-рядко:

Сърдечносъдова система: шок, застойна сърдечна недостатъчност, спиране на сърцето, сърдечна аритмия, AV блок 2-ра степен, суправентрикуларна тахикардия, вентрикуларна фибрилация, 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: некротичен ентероколит.

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 пролиферация на кортекса на дългите кости (хиперостоза) с нарушения на минерализацията на покриващите кости, което е обратимо след прекратяване на лечението.

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

В изолирани случаи появата на зависима от дозата хиперплазия 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 тежка хронична сърдечна недостатъчност

При пациенти с тежка 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 серумния креатинин).

В допълнение следните нежелани реакции са наблюдавани при пациенти с периферна съдова болест след интравенозен прием на ниски дози PGE<sub>1</sub>:

Чувствителност към топлина, потене, стомашно - чревни симптоми (гадене, анорексия), кожни реакции (алергични симптоми, сърбеж), парестезии, ставни оплаквания, световъртеж и умора, състояния на дезориентация, тахиаритмия, сърцебиене, болки в гръдния кош.

В изолирани случаи са наблюдавани остър белодробен оток или прояви на тотална сърдечна недостатъчност.

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 апнея, брадикардия, фебрилитет, ниско кръвно налягане и зачервяване на кожата (флаш). При апнея 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 скоростта на инфузия следва да бъде намалена до отзвучаването на симптомите.

Зачервяването се предизвиква от неправилно поставен артериален катетър и може да бъде излекувано 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 рефлекторна тахикардия, заради съдоразширяващия ефект на препарата. При предозиране, дозата на Алпростацинт 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 патогномично, 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 белодробното съдово съпротивление, което при новородени с вроден сърдечен порок и пулмонална хипертония 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 тежка 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 Боталовия проток в стената на аортата, или като увеличава диаметъра на аортата като следствие от разширяването на Боталовия проток.

При деца с такива пороци на аортната дъга, системният кръвоток в долната част на тялото се увеличава, 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 обикновено е около 1 ½ часа (15 минути – 4 часа) и при деца с цианотичен порок на сърцето около 30 минути.

Тежка 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 дясната камера, и на пулмокапилярното налягане.





## 5.2. Фармакокинетични свойства

При хората метаболизмът на PGE<sub>1</sub> протича бързо (основно посредством β- и ω-окисление. До 80% PGE може да се инактивира 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 предпазни 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 Алпростадил 500 микрограма – концентрат за инфузионен разтвор се разрежда със стерил 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 PGE<sub>1</sub>.

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



Тежка хронична сърдечна недостатъчност при пациенти с предстояща сърдечна трансплантация

Като правило 1 ml Алпростапинт 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 Алпростапинт 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 GmbH, Friedelgasse 21, 1190 Vienna, Австрия

**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**  
22 април 2008 г.

