Инструкция
по медицинскому применению препарата
ВАП 500

Регистрационный номер:

Торговое название препарата: ВАП 500

Международное непатентованное название: Алпростадил

Лекарственная форма: концентрат для приготовления раствора для инфузий

Состав
1 ампула содержит:
активное вещество: Алпростадил* 500 мкг
вспомогательные вещества: этанол &

Алпростадил = ПГЕ$_1$ (Простагландин Е$_1$)

Описание
Прозрачная бесцветная жидкость с характерным запахом этанола.

Фармакотерапевтическая группа
Вазодилатирующее средство (Простагландин Е$_1$).
Код АТХ: С01ЕА01.

Фармакологическое действие
К наиболее важным фармакологическим эффектам простагландина Е$_1$ (PGE$_1$) относятся вазодилатация, блокирование агрегации и активации тромбоцитов.

Поддержание проходимости открытого артериального протока
За счет воздействия на гладкомышечные волокна артериального протока (ductus arteriosus botalli) алпростадил препятствует функциональному закрытию артериального протока вскоре после рождения или вновь открывает его, что у новорожденных с нарушенным кровотоком приводит к увеличению легочного и системного кровотока. Предполагают также, что происходит снижение легочного сосудистого сопротивления, что улучшает легочный кровоток у тех новорожденных, у которых при врожденном пороке сердца легочное сосудистое сопротивление повышено. Алпростадил улучшает гемодинамику при врожденном цианотичном пороке сердца.

У младенцев с прерыванием дуги аорты или с тяжелой коарктацией аорты алпростадил позволяет поддерживать дистальную аортальную перфузию, обеспечивая кровоток через артериальный проток от легочной артерии в аорту. У младенцев с коарктацией аорты алпростадил уменьшает сужение аорты, расслабляя ткани стенки аорты или увеличивая диаметр аорты за счет расширения протока.

57133

У младенцев с такими аномалиями дуги аорты системный кровоток к туловищу и конечностям увеличивается, улучшая снабжение тканей кислородом и почечный кровоток.

Время от начала инфузии до достижения максимального эффекта у детей с коарктацией аорты обычно составляет около 3 часов (15 минут – 11 часов), у детей с прерыванием дуги аорты около 1,5 часов (15 минут – 4 часа), и у детей с цианотичными пороками сердца около 30 минут.

Тяжелая хроническая сердечная недостаточность у пациентов, ожидающих пересадку сердца.
Для этих тяжелых пациентов самым важным фармакологическим эффектом алпростадила является улучшение гемодинамики, что проявляется:

- увеличением ударного объема и сердечного индекса
- уменьшением системного артериального давления, легочного давления, давления в правом предсердии и легочного капиллярного сосудистого сопротивления.

Фармакокинетика
Процесс биотрансформации PGE_1 происходит главным образом в легких, при «первом прохождении» через легкие метаболизируется около 80% активного вещества (главным образом, β и ω-окислением). Метаболиты выводятся почками в течение 24 часов.

Показания к применению
Необходимость временного поддержания функционирования артериального протока до момента проведения корригирующей операции при врожденных ductus-зависимых пороках сердца у новорожденных (в том числе при атрезии легочной артерии, стенозе легочной артерии, атрезии трехстворчатого клапана, тетраде Фалло, коарктации аорты, атрезии левых отделов сердца, прерывании дуги аорты со стенозом клапана, транспозиции магистральных артерий, комбинированной либо нет с другими пороками).
Тяжелая хроническая сердечная недостаточность у пациентов, ожидающих пересадку сердца, с выраженной симптоматикой и нестабильной гемодинамикой, несмотря на принимаемую терапию (сердечные гликозиды, диуретики, ингибиторы АПФ).

Противопоказания
Повышенная чувствительность к алпростадилу или другим составляющим препарата.
Также в случае поддержания проходимости открытого артериального протока:
Респираторный дистресс-синдром, спонтанное открытие артериального протока.
Также в случае тяжелой хронической сердечной недостаточности у пациентов, ожидающих пересадку сердца:
Выраженные нарушения ритма сердца, обострение ишемической болезни сердца.
Инфаркт миокарда или инсульт в течение 6 месяцев до начала терапии.
Клинические или рентгенологические признаки развившегося отека легких или начальные признаки отека, выраженные нарушения вентиляции в связи с хроническими обструктивными заболеваниями легких.
Острая печеночная недостаточность (повышенная активность трансаминаз или гамма-глутамилтрансферазы) или тяжелые заболевания печени в анамнезе.
Высокий риск кровотечений (язва желудка или двенадцатиперстной кишки, множественная травма).
Беременность, период лактации.

Использование в период беременности и при лактации
Применение при беременности противопоказано. Следует отменить грудное вскармливание.

Способ применения и дозы
Готовить раствор необходимо непосредственно перед выполнением инфузии. Нельзя использовать раствор, приготовленный более 24 часов назад. Вводят через центральный венозный катетер, с помощью автоматического инфузионного насоса. Препарат растворяют в растворе глюкозы 5 % или в 0,9% растворе натрия хлорида.
Следует избегать прямого контакта концентрата с пластиковыми поверхностями. Поэтому рекомендуется вводить концентрат в готовый раствор глюкозы или натрия хлорида, во избежание контакта со стенками контейнера
Поддержание проходимости открытого артериального протока:
Начальная доза PGE_1 – 50 - 100 нг/кг/мин. После достижения эффекта, при улучшении оксигенации или при увеличении системного артериального давления и pH крови, скорость инфузии можно снижать до наименьшей дозы при сохранении эффекта.
Обычно 1 мл препарата разводят 0,9% раствором натрия хлорида или 5% водным раствором глюкозы до конечного объема 100– 250 мл. Приготовленный таким образом раствор содержат 500 мкг PGE 1.
Для скорости инфузии 50 нг/кг/мин:

Раствор для инфузии, включая объем ампулы (мл)	Концентрация алпростадила в растворе (мкг/мл)	Скорость инфузии (мл/кг/ч)
250	2	1,5
100	5	0,6

Препарат применяют за 2-3 дня до запланированной даты операции. Однако после тщательного соотнесения пользы и риска можно проводить терапию в течение более длительного периода (до 3-х недель).
Тяжелая хроническая сердечная недостаточность у пациентов, ожидающих пересадку сердца.
Эффективную и переносимую дозу определяют индивидуально с помощью катетеризации правых отделов сердца в течение 24-72 ч. Дозу подбирают по стандартной ступени: 2,5; 5; 10; 15; 20; 25; 30; 35; 40 нг/кг/мин. Перед каждым повышением дозы измеряют все показатели гемодинамики (частоту сердечных сокращений, периферическое артериальное давление, центральное венозное давление, давление заклинивания легочной артерии и сердечный выброс) с помощью термоделюции. Дозу увеличивают с интервалом 15 мин. Повышение сердечного индекса как минимум на 20% оценивается как эффективное гемодинамическое изменение. Максимальная доза – 5-40 нг/кг/мин. При возникновении побочных эффектов дозу снижают как минимум на 50% (до средней начальной дозы 2,5-20 нг/кг/мин). В ряде случаев при повторе индивидуальных побочных эффектов или при развитии отека легких во время непрерывной терапии PGE1 (вазодилатирующее действие) при одновременном клиническом улучшении симптомов сердечной недостаточности, возможно постепенное уменьшение дозы до 1-5 нг/кг/мин.
Обычно препарат растворяют до конечного объема 100 мл. Раствор вводят в течение 48 ч.

Для скорости инфузии 2,5 нг/кг/мин:

Раствор для инфузии (мл)	Концентрация алпростадила в растворе (мкг/мл)	Скорость инфузии (мл/кг/ч)
100	5	0,03

57133

При тяжелой хронической сердечной недостаточности длительность терапии зависит от клинического состояния.

Побочное действие

Поддержание проходимости открытого артериального протока:

Часто: Апноэ, лихорадка (как действие на ЦНС), гиперемия лица, снижение АД, брадикардия, тахикардия, приступ судорог или судорожное мышечное подергивание.

У 1% пациентов (или реже):

Со стороны сердечно-сосудистой системы: гиповолемический шок, застойная сердечная недостаточность, остановка сердца, атриовентрикулярная блокада II степени, наджелудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков, отеки и гиперемия кожных покровов.

Со стороны дыхательной системы: брадипноэ, тахипноэ, расстройство дыхания, включая угнетение дыхания.

Метаболизм: гиперкапния, гиперкалиемия или гипокалиемия, гипокальциемия, гипогликемия, кетоацидотическая гипергликемия (у новорожденных, у матерей которых сахарный диабет)

Со стороны пищеварительной системы: некротический энтероколит.

Со стороны нервной системы: напряжение мышц шеи, повышенная возбудимость, нервозность, заторможенность.

Лабораторные показатели: анемия, тромбоцитопения, кровотечение, диссеминированное внутрисосудистое свертывание.

Со стороны мочеполовой системы: почечная недостаточность, анурия, гематурия.

Со стороны печени: повышение уровня билирубина

Прочие: инфекции, гипотермия, крапивница.

Дети с массой тела менее 2 кг при рождении имеют предрасположенность к определенным побочным действиям со стороны сердечно-сосудистой системы, а также угнетению дыхания. Дети с цианозом имеют предрасположенность к угнетению дыхания.

При длительном лечении может возникнуть гиперостоз трубчатых костей, обратимый после прекращения лечения. Кроме того, наблюдались повреждение артериального протока, легочной артерии или аорты (ослабление стенки с образованием отеков, трещин или даже аневризм).

В отдельных случаях необходимо отслеживать появление дозозависимой гиперплазии слизистой оболочки привратника желудка.

Тяжелая хроническая сердечная недостаточность у пациентов, ожидающих пересадку сердца

Очень часто (чаще 10%): покраснение, беспокойство, общее недомогание, боль (суставная, мышечная, головная), рвота, лихорадка.

Часто (до 10%): эритема кожных покровов, снижение АД, боль в брюшной полости, тахикардия, диарея, озноб, повышение уровня сывороточного креатинина.

Кроме того, у пациентов с заболеваниями периферических артерий при внутривенном введении низких доз PGE1 могут наблюдаться следующие побочные действия:

Озноб, повышение потоотделения, желудочно-кишечные симптомы (тошнота, анорексия), кожные реакции (аллергические симптомы, зуд), парестезии, боль в суставах, головокружение и утомляемость, тахиаритмия, учащенное сердцебиение, боли за грудиной.

57133

В отдельных случаях наблюдали проявления острого отека легких или недостаточности кровообращения.
При длительном лечении более 2-4 недель были описаны единичные случаи обратимого гиперостоза трубчатых костей.
Отклонения от лабораторных показателей (увеличение титра С-реактивного белка, повышение активности трансаминаз, тромбоцитоз и изменение лейкоцитарной формулы) при прекращении инфузии возвращались к нормальным величинам.

Передозировка
У новорожденных и младенцев:
Передозировка препарата может проявляться апноэ, брадикардией, гипертермией, снижением АД, гиперемией. В случае апноэ и брадикардии инфузию необходимо прекратить и начать симптоматическую терапию. В случае гипертермии, снижения АД или гиперемии лечение продолжают, соблюдая осторожность, скорость инфузии необходимо уменьшить до исчезновения симптомов.
У взрослых:
Передозировка может проявляться снижением АД и рефлекторной тахикардией за счет вазодилатирующего действия препарата. В этом случае необходимо уменьшить дозу препарата или прекратить инфузию.
Обычно лечения не требуется, учитывая быстрый метаболизм препарата.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами
Алпростадил может усиливать эффект гипотензивных средств, вазодилататоров. Одновременное применение алпростадила у пациентов, принимающих препараты, препятствующие свертыванию крови (пероральные антикоагулянты, гепарин, антиагреганты и тромболитические препараты), может увеличить вероятность кровотечений. В комбинации с цефамандолом, цефоперазоном, цефотетаном и тромболитиками – увеличивает риск развития кровотечения. Альфа-адреномиметики – метараминол, эпинефрин, фенилэфрин - снижают вазодилатирующий эффект.

Особые указания
Поддержание проходимости открытого артериального протока
Препарат можно применять у детей только в педиатрических клиниках, оснащенных кардиологическим диагностическим оборудованием и отделением интенсивной терапии.

У детей с врожденными пороками регулярно определяются следующие показатели: газы артериальной крови (P_{O2}, P_{CO2}), pH артериальной крови, артериальное давление, ЭКГ, частота сердечных сокращений, частота дыхания, респираторный статус (непрерывный мониторинг).

У детей с аномалией дуги аорты необходимо дополнительно контролировать: артериальное давление (в нисходящей части аорты или на нижних конечностях), пульсацию бедренной артерии пальпаторно, диурез.

У новорожденных с цианом с массой тела при рождении меньше 2 кг может возникнуть апноэ в первые часы инфузии. В случае необходимости должна быть возможность выполнить интубацию и подключить к аппарату искусственного дыхания. Для достижения желаемого эффекта PGE1 следует вводить в минимально возможной дозе в самый короткий временной

интервал. Пользу и риск длительного лечения необходимо оценивать у тяжело больных новорожденных.

У новорожденных, получающих препарат более 5 дней, необходимо отслеживать потенциальную быструю дозозависимую гиперплазию слизистой оболочки привратника желудка.

Абсолютно противопоказано применение PGE1 у новорожденных с респираторным дистресс синдромом, который иногда ошибочно принимают за цианотичный порок сердца!

Необходимо мониторировать новорожденных со склонностью к геморрагиям (катетер в пупочную артерию, аускультация, датчик Допплера).

В случае заметного снижения артериального давления (более чем на 2 стандартных отклонения более чем 30 минут) необходимо немедленно уменьшить скорость инфузии.

Тяжелая хроническая сердечная недостаточность у пациентов, ожидающих пересадку сердца
Препарат можно применять только в центрах, имеющих опыт в лечении пациентов-кандидатов на пересадку сердца, возможность проводить инвазивное мониторирование гемодинамических параметров в течение 48-72 часов.
Для оптимального гемодинамического действия PGE1 на общий кровоток необходимо обеспечить положительный баланс жидкости при непрерывном наблюдении за показателями гемодинамики. Через 12 часов после введения оптимальной индивидуальной поддерживающей дозы необходимо проводить повторную оценку гемодинамики. К этому моменту времени как достаточное улучшение рассматривается поддержание увеличения сердечного индекса на 20% (по крайней мере) от исходного уровня (до введения PGE1), а также уменьшение легочного сосудистого сопротивления по крайней мере на 4 единицы Вуда (Wood).
Расчет единиц Вуда: (среднее давление в легочной артерии – давление заклинивания легочных капилляров)/сердечный выброс.
Если при этом препарат хорошо переносится, тогда оправдано применение хронической инфузионной терапии. Для этого в центральную вену ставят постоянный катетер, соединенный с портативным перфузором.
При проведении хронической инфузионной терапии амбулаторным пациентам следует в течение первого месяца еженедельно и далее каждый месяц мониторировать состояние пациентов в клинике.

Такой вариант длительного применения препарата требует высокого уровня взаимодействия со стороны пациента, например, при асептическом приготовлении инфузионного раствора, тщательности при самостоятельном выполнении инфузии, осторожного обращения с катетером. Врач должен провести необходимый инструктаж и обучение пациента, особенно по асептическому приготовлению инфузионного раствора. Пациенту необходимо объяснить, что постоянная инфузия препарата жизненно необходима, и что даже короткие перерывы в инфузионной терапии могут привести к быстрому возобновлению симптомов. Необходимо понимать, что такую терапию необходимо проводить без перерыва и в течение достаточно длительного времени. Приверженность пациента к такому лечению является необходимым условием при применении препарата.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и другими механизмами
Препарат может влиять на способность к активному участию в уличном движении или управлению механизмами, особенно в начале лечения, при увеличении дозы и отмене препарата.

Форма выпуска
Концентрат для приготовления раствора для инфузий 0,5 мг/мл.
По 1,0 мл в ампулах коричневого нейтрального стекла (тип I Ph. Eur.) с кольцом белого цвета.
По 5 или по 10 ампул вместе с инструкцией по применению, в картонной пачке со специальным держателем для ампул.

Условия хранения
Список Б.
При температуре от 2 до 8°С (в холодильнике), в защищенном от света месте.
Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности
3 года.
Не следует применять препарат по истечении срока годности!

Отпуск
По рецепту.

Название и адрес фармацевтического предприятия и производителя:
СЭМ Фармасьютикалс Лимитед, Кипр — Кеннеди 89/201, 1077 Никосия, Кипр
SAM Pharmaceuticals Limited, Cyprus — Kennedy 89/201, 1077 Nicosia, Cyprus

Производитель готовой лекарственной формы:
БЭГ Хеалф Кэр ГмбХ, Германия — Амтсгерихтштрассе 1-2, 35423, Лих, Германия
BAG Health Care GmbH, Germany — Amtsgerichtsstrasse 1-2, 35423 Lich, Germany

Выпускающий контроль качества:
ДРЕМ Фарма ГмбХ, Австрия — Клостергассе, 37/1/8, А-1180, Вена, Австрия
DREHM Pharma GmbH, Austria — Klostergasse, 37/1/8, A-1180, Vien, Austria

Представительство компании СЭМ Фармасьютикалс Лимитед:
119606, Москва, Проспект Вернадского, д. 84 строение 2
Телефон: 8 (916) 367 65 34

Представитель фирмы — Н. Ю. Степушина

РОСЗДРАВНАДЗОРА
ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ
ДЛЯ ДАННОЙ
ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА
0 0 0 0 0 0 0 0 0 4
ИЗЪЯТ

57133