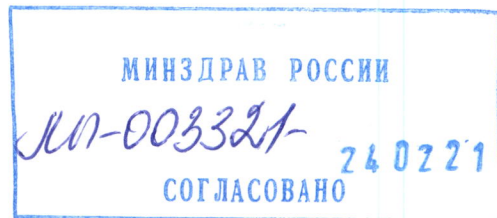


МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
ВАЗОСТЕНОН®



Регистрационный номер:

Торговое наименование: Вазостенон®

Международное непатентованное наименование: Алпростадил

Лекарственная форма: концентрат для приготовления раствора для инфузий

Состав:

1 мл раствора содержит:

Действующее вещество: Алпростадил - 20 мкг

Вспомогательные вещества:

Этанол безводный – до 1 мл

Описание: Бесцветная прозрачная жидкость

Фармакотерапевтическая группа: Вазодилатирующее средство – простагландин E₁ аналог синтетический

Код АТХ: C01EA01

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия

Алпростадил - действующее вещество препарата Вазостенон® - 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 алпростадил является активным ингибитором активации тромбоцитов у животных и человека.

Алпростадил ингибирует пролиферацию клеток гладкой мускулатуры сосудов (КГМС) *in vivo* в низкой наномолярной концентрации. При терапевтических дозах алпростадил ослабляет чрезмерно усиленную в рамках эксперимента митотическую активность КГМС

у кроликов и снижает количество активированных КГМС в периферических сосудах человека.

Кроме того, алпростадил ингибирует синтез холестерина в изолированных моноцитах человека зависимым от концентрации образом. Было продемонстрировано, что алпростадил 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 алпростадил улучшает клеточный метаболизм путем повышения экстракции кислорода и глюкозы и использования их в ишемизированных тканях.

Фармакокинетика

Всасывание

У здоровых добровольцев средние концентрации эндогенного PGE_1 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 алпростадилла концентрация PGE_1 в плазме быстро возрастала до плато при концентрации около 6 пг/мл, после прекращения инфузии концентрация PGE_1 в плазме крови в течение нескольких минут возвращалась к исходному уровню. Установлено, что уровень PGE_1 в плазме пропорционален вводимой дозе (скорость инфузии: 30 мкг /2 час, 60 мкг /2 час, 120 мкг /2 час). Приблизительно 90% PGE_1 , обнаруженного в плазме, связано с белком.

Метаболизм

Ферментативное окисление С 15- гидроксильной группы и ослабление двойной связи между С 13 и 14 приводит к образованию первичных метаболитов 15-кето- PGE_1 , PGE_0 (13,14-дигидро- PGE_1) и 15-кето- PGE_0 . В плазме крови человека были обнаружены только PGE_0 и 15-кето- PGE_0 . В отличие от метаболитов 15-кето, которые менее фармакологически активны, чем исходное соединение, PGE_0 по силе действия в большинстве случаев аналогичен PGE_1 .

У здоровых добровольцев средние концентрации эндогенного PGE_0 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 PGE_0 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.

Показания к применению

Хронические облитерирующие заболевания артерий III и IV стадии (по классификации Фонтейна) у пациентов, которым невозможно провести реваскуляризацию, или после неудачной реваскуляризации.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к алпростадилу или другим компонентам препарата;
- 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 (АСТ, АЛТ) или Гамма-ГТ) или известная тяжелая печеночная недостаточность (в т.ч. в анамнезе);
- Тяжелое нарушение функции почек (скорость клубочковой фильтрации [СКФ] <30 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела), олигурия;

- Заболевания, сопровождающиеся повышенным риском возникновения кровотечений (такие как острые эрозивные или язвенные поражения желудка и/или двенадцатиперстной кишки, множественные травмы (политравма);
- 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 лекарственных 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 Вазостенон® при беременности противопоказано. При необходимости назначения в период грудного вскармливания, грудное вскармливание следует прекратить.

Фертильность

По данным доклинических исследований при применении алпростатида не отмечено его влияния на фертильность.

Способ применения и дозы

Препарат Вазостенон® должен применяться только по назначению и под наблюдением врачей, обладающих необходимой квалификацией, имеющих возможность постоянного отслеживания деятельности сердечно-сосудистой системы пациента.

Препарат Вазостенон® предназначен для внутриартериального или внутривенного введения в виде раствора.

Готовить раствор необходимо непосредственно перед выполнением инфузии с соблюдением асептических условий. Раствор рекомендуется использовать сразу после приготовления, возможно временное хранение полученного раствора не более 24 часов при температуре 2-8 °С.

Следует избегать прямого контакта концентрата с пластиковыми поверхностями. Поэтому рекомендуется вводить концентрат в готовый раствор натрия хлорида, во избежание контакта со стенками контейнера.

Внутриартериальное введение

Растворить содержимое одной ампулы препарата Вазостенон® (соответствует 20 мкг алпростатида) в 50 мл изотонического 0,9 % раствора для инъекций натрия хлорида.

При отсутствии других предписаний, содержимое половины ампулы препарата Вазостенон® (соответствует 10 мкг алпростатида) вводить внутриартериально в течение 60-120 мин. при использовании устройства для инфузии. При необходимости, особенно при наличии некроза, под строгим контролем переносимости препарата, дозу можно увеличить до одной ампулы (соответствует 20 мкг алпростатида), если переносимость является удовлетворительной. Эта дозировка обычно применяется для однократной ежедневной инфузии.

Если внутриартериальная инфузия проводится через введенный катетер, в зависимости от переносимости и тяжести заболевания, рекомендуется доза 0,1-0,6 нг/кг/мин. с введением препарата в течение 12 часов (соответствует 1/4 - 1 1/2 ампулам препарата Вазостенон®).

Внутривенное введение

Растворить содержимое двух ампул препарата Вазостенон® (соответствует 40 мкг алпростадилла) в 50-250 мл изотонического 0,9 % раствора для инъекций натрия хлорида и вводить приготовленный раствор инфузионно внутривенно в течение 2 часов. Эта доза применяется внутривенно дважды в день.

Или содержимое трех ампул препарата Вазостенон® (60 мкг алпростадилла), разведенные в 50-250 мл изотонического 0,9 % раствора для инъекций натрия хлорида, вводить 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 препарата Вазостенон® начинают с 20 мкг (1 ампула), вводя его дважды в день в течение 2 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 препарата Вазостенон® 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 у функции почек).

Способ и продолжительность приема

Вазостенон® нельзя вводить болюсно!

Вазостенон® вводят в виде внутриартериальной и внутривенной инфузии.

После 3 недель лечения препаратом Вазостенон® 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 ($< 1/10000$), частота неизвестна (невозможно оценить по доступным данным).

При использовании препарата Вазостенон[®] наблюдаются следующие нежелательные эффекты:

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:

Редко: тромбоцитопения, лейкопения, лейкоцитоз;

Очень редко: кровотечение, анемия.

Нарушения со стороны иммунной системы:

Нечасто: аллергические реакции (реакция гиперчувствительности, такая 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;

Очень редко: сонливость, головокружение;

Частота неизвестна: нарушение мозгового кровообращения.

Нарушения со стороны сердца:

Нечасто: снижение систолического артериального давления, тахикардия, стенокардия;

Редко: аритмия, бивентрикулярная сердечная недостаточность, отёк лёгких, остановка сердца;

Очень редко: острая сердечная недостаточность, фибрилляция желудочков сердца, атриовентрикулярная блокада II степени, наджелудочковая аритмия;

Частота неизвестна: инфаркт миокарда.

Нарушения со стороны сосудов:

Часто: снижение артериального давления, ортостатическая гипотензия;

Очень редко: шок;

Частота неизвестна: кровотечение.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:

Редко: отек легких;

Очень редко: брадипноэ, снижение функции дыхания, тахипноэ, гиперкапния;

Частота неизвестна: диспноэ.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:

Нечасто: нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, например, диарея, тошнота, рвота, ощущение дискомфорта в эпигастральной области;

Очень редко: перитонеальные симптомы;

Частота неизвестна: желудочно-кишечное кровотечение.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:

Редко: повышение активности «печеночных» трансаминаз;

Очень редко: гипербилирубинемия.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

Часто: покраснение, отёк, чувство «прилива» крови;

Частота неизвестна: повышенная потливость, кожная сыпь, кожный зуд, крапивница.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:

Нечасто: суставные симптомы, дискомфорт в суставах, изменение титра С-реактивного белка;

Очень редко: обратимый гиперостоз длинных трубчатых костей при длительном применении более 4 недель лечения, боль в суставах.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:

Нечасто: анурия, почечная недостаточность;

Очень редко: нарушение функции почек, гематурия.

Общие расстройства и нарушения в месте введения:

Очень часто: боль, эритема и отек конечности, в которую вводили препарат, после внутриартериального введения, появление признаков флебита проксимальнее места введения, признаки воспаления исчезают через несколько часов после прекращения инфузии или изменения места введения;

Часто: аналогичные симптомы также при внутривенном введении: кроме того, покраснение вены, которая используется для инфузии. Головная боль, после внутриартериального введения: ощущение жара, ощущение распирания, локальный отёк, парестезия, ощущение недомогания;

Нечасто: профузное потоотделение, озноб, лихорадка, после внутриартериального введения: ощущение жара, ощущение распирания, локальный отёк, парестезия, лихорадка, повышенное потоотделение, озноб;

Очень редко: анафилаксия/анафилактоидная реакция, утомляемость, общее недомогание, повышенная раздражительность, гипотермия, тахифилаксия;

Частота неизвестна: повышенная утомляемость, флебит на участке инъекции, тромбоз, кровотечение в месте введения катетера.

Лабораторные и инструментальные данные:

Нечасто: гиперкалиемия или гипокалиемия, гипогликемия, транзиторное повышение активности «печеночных» трансаминаз в сыворотке крови;

Частота неизвестна: увеличение титра С-реактивного белка в плазме крови.

При появлении побочных эффектов дозу препарата следует снизить.

Передозировка

Симптомы: Передозировка препаратом Вазостенон® может проявляться выраженным снижением артериального давления и рефлекторной тахикардией. Возможно развитие вазовагальных реакций с бледностью кожных покровов, повышенным потоотделением, тошнотой и рвотой, ишемией миокарда и сердечная недостаточность.

Возможны боль, отёк и покраснение тканей в месте инфузии.

Лечение: В случае передозировки или симптомов передозировки, инфузия должна быть уменьшена или немедленно прекращена. 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 алпростадил у пациентов, принимающих антикоагулянты или ингибиторы агрегации тромбоцитов, что 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 препаратом Вазостенон[®].

Особые указания

Препарат Вазостенон[®] нельзя вводить болюсно!

Алпростадил должен применяться только врачами, которые имеют опыт лечения окклюзионной болезни периферических артерий, владеют современными методами контроля сердечно-сосудистой системы и имеют навык работы с соответствующим оборудованием.

Нельзя смешивать с растворами других лекарственных средств.

Пациенты с ишемической болезнью сердца, а также пациенты с периферическими отеками и нарушением функции почек (сывороточный креатинин более 1,5 мг/дл) должны находиться под наблюдением в стационаре во время лечения препаратом Вазостенон[®] и в течение 1 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 препаратом Вазостенон[®] 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 алпростатида не должен превышать 50-100 мл/день (инфузионный дозатор), и должен строго соблюдаться во время инфузии (см. раздел «Способ применения и дозы»). Перед выпиской необходимо убедиться в том, что состояние сердечно-сосудистой системы пациента стабильно.

У пациентов с хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей применение препарата Вазостенон[®] является частью комплексного лечения, клинический эффект носит длительный характер и может проявляться с определенной задержкой после окончания курса лечения.

Флебит (проксимальнее места введения), как правило, не является причиной для прекращения терапии, признаки воспаления исчезают через несколько часов после прекращения инфузии или смены места введения, специфического лечения в подобных случаях не требуется. Катетеризация центральной вены позволяет снизить частоту проявления данного побочного действия препарата.

При внутриартериальном и внутривенном введении возможно возникновение боли, покраснения и отёка соответствующих конечностей. Подобные побочные действия связаны с воздействием алпростатида на кровеносные сосуды и проходят при уменьшении дозы или увеличении времени введения. При внутривенном введении возможно возникновение тромбофлебита. Причиной флебита может стать катетер, расположенный в вене. В таком случае следует удалить катетер и использовать его для инфузионного введения в неповрежденную вену. При удалении канюли из сосуда, возможно образование гематомы и кровотечения в месте пункции. Покраснение кожи возникает чаще при внутриартериальном введении.

После прекращения введения препарата побочные реакции быстро проходят.

В случае повышения температуры тела или снижения артериального давления следует уменьшить скорость инфузионного введения. Если курс лечения превышает 4 недели, в единичных случаях могут возникнуть обратимые изменения в структуре трубчатых костей (уплотнение), а также не исключена возможность возникновения отёка легких и сердечно-сосудистой недостаточности.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и другими 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

Концентрат для приготовления раствора для инфузий 20 мкг/мл. По 1 мл в прозрачные ампулы из боросиликатного стекла 1 гидролитического класса. По 5 ампул в контурную ячейковую упаковку из пленки полиэтилентерефталатной. По 1, 2 или 4 контурной ячейковой упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению в пачке из картона с контролем первого вскрытия или без него.

Условия хранения

В защищенном от света месте при температуре от 2 до 8 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель

АО «Кевельт»,

Теадуспарги 3/1,

12618, г. Таллин, Эстонская Республика.

Тел.: +372-6066-969

Факс: +372-6701-219

Адрес места производства лекарственного препарата

АО «Кевельт»,

Теадуспарги 3/1,

12618, г. Таллин, Эстонская Республика.

Тел.: +372-6066-969

Факс: +372-6701-219

Владелец регистрационного удостоверения/Организация, принимающая претензии потребителей

ПАО «Фармсинтез», Россия,
188663, Ленинградская обл., Всеволожский р-н,
гор. пос. Кузьмолловский, ст. Капитолово, № 134, литер 1.
Тел.: (812) 329-80-80
Факс: (812) 329-80-89

Генеральный директор
ПАО «Фармсинтез»



Прилежаев Е.А.