

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Вазапростан®

Регистрационный номер: П N013651/01

Торговое наименование: Вазапростан®

Международное непатентованное наименование: Алпростадил

Лекарственная форма: Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий

Состав

1 ампула содержит:

Действующее вещество: алпростадил (клатратный комплекс с альфадексом 1:1) 20,0 мкг;

Вспомогательные вещества: альфадекс 646,7 мкг, лактозы безводной 47,5 мг.

Алпростадил = ПГЕ₁ (простагландин Е₁), МНН

Альфадекс = α-циклодекстрин (α-цд), МНН

Описание

Гигроскопичная лиофильная масса белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа

Вазодилатирующее средство - простагландина Е₁ аналог синтетический.

Код АТХ

C01EA01

Фармакологическое действие

Фармакодинамика

Механизм действия

Алпростадил - действующее вещество препарата Вазапостан® - 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

Во время приготовления инфузионного раствора комплекс препарата распадается на составные части – алпростадил (PgE₁) и альфадекса (альфациклодекстрин). Таким

образом, фармакокинетика этих двух субстанций не зависит от комплексообразования в лиофилизате.

Алпростадил

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 препарата Вазапостан 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.

Альфадекс

В исследованиях на животных альфадекс имеет период полувыведения примерно 7 мин. Альфадекс выводится почками в неизмененном виде.

Показания к применению

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

Внутривенное применение при лечении хронических облитерирующих заболеваний артерий IV стадии не рекомендуется.

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 венооокклюзионная 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] ≤ 29 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела), олигурия;
- Геморрагический диатез
Источник активного или потенциального кровотечения, такое как острый эрозивный гастрит, активная язва желудка и/или двенадцатиперстной кишки или подозрение на внутримозговое кровоизлияние;
- 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 Вазапрован[®] при беременности противопоказано. При необходимости назначения в период грудного вскармливания грудное вскармливание следует прекратить.

Фертильность

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

Способ применения и дозы

Вводить только внутривенно или внутриартериально.

Внутривенное применение при лечении хронических облитерирующих заболеваний артерий IV стадии (по классификации Фонтейна) не рекомендуется.

Готовить раствор необходимо непосредственно перед проведением инфузии. Лиофилизат растворяется сразу после добавления изотонического 0,9 % раствора для инъекций натрия хлорида. В начале раствор может получиться молочно-мутным. Этот эффект создается за счет пузырьков воздуха. Через короткое время раствор становится прозрачным. Нельзя использовать раствор по истечении 12 часов после приготовления.

Внутриартериальное введение III и IV стадия (по классификации Фонтейна)

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

При отсутствии других предписаний содержимое половины ампулы препарата Вазапостан® (соответствует 10 мкг алпростадилла) 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, содержащей 20 мкг алпростадилла, 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 массы тела/мин. с введением препарата в течение 12 часов (соответствует ¼-1½ ампулам препарата Вазапостан®).

Внутривенная инфузия III стадия (по классификации Фонтейна)

Растворить содержимое двух ампул препарата Вазапостан® (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 Вазапростан® (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 Вазапростан® начинают с 20 мкг (1 ампула), вводя его дважды в день в течение двух 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 Вазапростан® 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 и функции почек).

Способ и продолжительность приема

Вазапростан® нельзя вводить болюсно!

Вазапростан® вводят в виде внутриартериальной и внутривенной инфузии.

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

При применении препарата Вазапростан® наблюдаются следующие нежелательные эффекты:

Нарушение со стороны кроветворной и лимфатической системы:

Редко: тромбоцитопения, лейкопения, лейкоцитоз;

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;

Неизвестно: нарушение мозгового кровообращения.

Нарушения со стороны сердца:

Нечасто: снижение систолического артериального давления, тахикардия, стенокардия;

Редко: аритмия, бивентрикулярная сердечная недостаточность, отек легких;

Неизвестно: инфаркт миокарда.

Нарушения со стороны сосудов:

Неизвестно: кровотечение.

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

Редко: отек легких;

Неизвестно: диспноэ.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:

Нечасто: нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, например, диарея, тошнота, рвота.

Неизвестно: желудочно-кишечное кровотечение.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:

Редко: повышение активности «печеночных» трансаминаз.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

Часто: покраснение, отёк, «прилив» крови.

Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани:

Нечасто: суставные симптомы, дискомфорт в суставах;

Очень редко: обратимый гиперостоз длинных трубчатых костей при длительном применении более чем 4 недель лечения.

Общие расстройства и нарушения в месте введения:

Очень часто: боль, эритема и отек конечности, в которую вводили препарат, после внутриартериального введения.

Часто: аналогичные симптомы также при внутривенном введении: кроме того, покраснение вены, которая используется для инфузии. Боль, головная боль после внутриартериального введения: ощущение жара, ощущение распираания, локальный отёк, парестезия.

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

Неизвестно: флебит на участке инъекции, тромбоз, кровотечение в месте введения катетера.

Оповещение о побочных реакциях:

Большое значение имеет система оповещения о подозреваемых побочных реакциях после регистрации лекарственного препарата.

Это позволяет вести непрерывный мониторинг соотношения польза/риска лекарственного препарата.

Передозировка

Передозировка препаратом Вазапран[®] может проявляться выраженным снижением артериального давления и рефлекторной тахикардией. Возможно развитие вазовагальных реакций с бледностью кожных покровов, повышенным потоотделением, тошнотой и рвотой, ишемия миокарда и сердечная недостаточность. Возможны боль, отек и покраснение кожи 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 Вазапостан®.

Особые указания

Вазапостан® 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 навыки работы с соответствующим оборудованием.

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 в течение одного 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 Вазaproстан® 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 алпростадилла не должен превышать 50-100 мл/день (инфузионный дозатор), и должно строго соблюдаться время инфузии (см. раздел «Способ применения и дозы»). Перед выпиской необходимо убедиться в том, что состояние сердечно-сосудистой системы пациента стабильно.

При повреждении ампулы, лиофилизат становится влажным и клейким, и сильно уменьшается в объеме. В этом случае препарат применять нельзя.

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

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 20 мкг.

По 48,2 мг (соответствует 20 мкг алпростадилу) в ампулы нейтрального стекла с синей точкой над местом надпила и маркировочным кольцом красного цвета.

По 10 ампул вместе с инструкцией по применению в пачку картонную со специальным держателем для ампул.

Картонная пачка имеет систему контроля первого вскрытия.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

4 года.

Не применять по истечении срока годности!

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец РУ:

ЮСБ Фарма ГмбХ

Альфред Нобель Штрассе 10, 40789 Монхайм, Германия

Производитель:

Ай Ди Ти Биология ГмбХ

Ам Фармапарк, 06861, Дессау-Росслау, Германия

Выпускающий контроль качества:

Эйсика Фармасьютикалз ГмбХ

Альфред Нобель Штрассе 10, 40789 Монхайм, Германия

Организация, принимающая претензии потребителя

ООО «ЮСБ Фарма»

Москва, 105082, Переведеновский пер., д.13, стр. 21.

Тел.: (495) 644 -3322;

факс: (495) 644 – 3329

Менеджер по регистрации



Тюрин Н.Е.