

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Вазапростан, 60 мкг, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: алпростадил.

Каждая ампула содержит 60 мкг алпростадила.

Вспомогательные вещества, наличие которых следует учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ см. в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий.

Гигроскопичная лиофильная масса белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

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

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

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Внутриартериальное введение при хронических артериальных окклюзионных заболеваниях артерий III и IV стадии (по классификации Фонтейна)

Содержимое одной ампулы препарата Вазапростан, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий (соответствует 60 мкг алпростадила) растворить в 50–250 мл 0,9 % раствора натрия хлорида для инфузий.

При отсутствии других предписаний содержимое 1/6 ампулы препарата Вазапростан, 60 мкг, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий (соответствует 10 мкг алпростадила), вводить внутриартериально в течение 60–120 мин. с использованием устройства для инфузии.

При необходимости, особенно при наличии некроза, под строгим контролем переносимости препарата, дозу можно увеличить до 1/3 ампулы препарата Вазапростан, 60 мкг, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий (соответствует 20 мкг алпростадила), если переносимость является удовлетворительной. Эта дозировка обычно применяется для однократной ежедневной инфузии.

Внутривенное введение при хронических артериальных окклюзионных заболеваниях артерий III стадии (по классификации Фонтейна)

Содержимое одной ампулы препарата Вазaproстан, 60 мкг, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий (соответствует 60 мкг алпростадилла) растворить в 50–250 мл 0,9 % раствора натрия хлорида для инфузий. Приготовленный раствор вводить внутривенно инфузионно в течение 2 часов 1 раз в сутки.

Продолжительность применения

После 3 недель применения препарата Вазaproстан следует решить, будет ли продолжение инфузии давать клинические преимущества. Если терапевтический успех не был достигнут, лечение должно быть прекращено.

Продолжительность терапии не должна превышать 3–4 недели.

Особые группы пациентов

Пожилые пациенты

Коррекция режима дозирования не требуется.

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) (см. раздел 4.4.).

Пациентам с концентрацией креатинина в сыворотке крови более 1,5 мг/дл внутривенное введение препарата Вазaproстан следует начинать с 20 мкг (1/3 ампулы препарата Вазaproстан, 60 мкг, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий) 2 раза в сутки в течение двух часов. В зависимости от общей клинической переносимости дозу можно увеличить в течение 2–3 дней до обычной дозы, указанной выше.

Пациентам с почечной недостаточностью и 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.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Применение препарата Вазaproстан противопоказано пациентам с острым нарушением функции печени и тяжелой печеночной недостаточностью (см. раздел 4.3).

Дети

Безопасность и эффективность алпростадилла у детей и подростков в возрасте до 18 лет не были установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Препарат Вазaproстан вводят в виде внутриаrтериальной и внутривенной инфузии.

Препарат Вазaproстан нельзя вводить болюсно!

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

Инструкции по приготовлению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к алпростадилу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.;
- непереносимость лактозы, дефицит лактозы или глюкозогалактозная мальабсорбция (препарат содержит лактозу);
- 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 (аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы) или гамма-глутамилтрансферазы) или известная тяжелая печеночная недостаточность, в том числе 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).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

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 антикоагулянтов, антиагрегантных лекарственных средств и 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 4.5). У таких пациентов необходимо тщательно контролировать признаки и симптомы кровотечения.

Особые указания

Вазапростан 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 и нарушением функции почек

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).

Пациенты с хронической сердечной недостаточностью

У пациентов с хронической сердечной недостаточностью I–II функционального класса по классификации NYHA особое внимание следует уделять контролю нагрузки объема растворенного вещества. Пациенты, получающие терапию препаратом Вазапростан, 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 4.2). 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.

Вспомогательные вещества

Данный лекарственный препарат не следует принимать пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, лактазной недостаточностью или глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия

Алпростадил может усиливать эффект гипотензивных средств, вазодилататоров.

Поскольку алпростадил является *in vitro* слабым ингибитором агрегации тромбоцитов, следует проявлять осторожность при одновременном применении алпростадила 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.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины репродуктивного возраста

Женщинам репродуктивного возраста следует использовать надежные методы контрацепции во время лечения.

Беременность

Применение препарата Вазапостан при беременности противопоказано.

Лактация

При необходимости назначения в период грудного вскармливания грудное вскармливание следует прекратить.

Фертильность

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

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с 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.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

Возможные побочные эффекты приведены ниже по системам организма и частоте возникновения: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

При применении препарата Вазапостан наблюдаются следующие нежелательные эффекты:

Нарушение со стороны крови 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 мышечной, костной 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 нарушения и реакции 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 распирания, локальный отёк, парестезия;

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

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

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Симптомы

Передозировка препаратом Вазaproстан 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.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: средства для лечения заболеваний сердца; другие препараты для лечения заболеваний сердца; простагландины.

Код АТХ: C01EA01

Механизм действия

Алпростадил – действующее вещество препарата Вазaproстан – 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.

5.2. Фармакокинетические свойства

Во время приготовления инфузионного раствора комплекс препарата распадается на составные части – алпростадил (PGE_1) и альфадекса (альфациклодекстрин). Таким образом, фармакокинетика этих двух субстанций не зависит от комплексообразования в лиофилизате.

Абсорбция

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.

Биотрансформация

Ферментативное окисление C15-гидроксильной группы и ослабление двойной связи между C 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.

Элиминация

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 появления 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.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Альфадекс (α -циклодекстрин)

Лактоза безводная

6.2. Несовместимость

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

6.3. Срок годности (срок хранения)

Невскрытая ампула

4 года.

Восстановленный раствор

Готовый раствор рекомендуется использовать сразу после приготовления.

Раствор препарата Вазапостан может храниться при температуре не выше 25 °C до 12 часов.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °C.

Условия хранения после восстановления лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание упаковки

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 60 мкг.

По 49,5 мг (соответствует 60 мкг алпростадилла) в ампулы нейтрального стекла с синей точкой над местом надпила и маркировочным кольцом синего цвета.

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

Картонная пачка имеет систему контроля первого вскрытия.

6.6. Особые меры предосторожности при утилизации использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Инструкция по приготовлению лекарственного препарата перед применением:

Готовить раствор необходимо непосредственно перед проведением инфузии. Лиофилизат растворяется сразу после добавления изотонического 0,9% раствора для инъекций натрия хлорида. Вначале раствор может получиться молочно-мутным. Этот эффект создается за счет пузырьков воздуха. Через короткое время раствор становится прозрачным. Приготовленный раствор перед введением следует визуально проверить на отсутствие видимых механических включений, прозрачность, изменение цвета и отсутствие осадка.

Утилизация

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить (утилизировать) в соответствии с требованиями законодательства государств – членов евразийского экономического союза.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Ирландия

Амдифарм Лимитед

Блок 17, Нортвуд-Хаус, Нортвуд-Кресент, Нортвуд, Дублин 9, D09 V504

Адрес электронной почты: enquiries@advanzpharma.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей следует направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Аспектус фарма»

142717, Московская обл., г.о. Ленинский, п. Развилка, тер. Квартал 1, влд. 9

Тел./факс: +7 (916) 205-06-04

Адрес электронной почты: safety@aspectus-pharma.ru

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Вазапростан доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации)
https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC