

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ВАЗАПРОСТАН®
(VASAPROSTAN®)

Склад:

діюча речовина: alprostadi]

1 ампула містить 60 мкг алпростадилу;

допоміжні речовини: альфадекс, лактоза безводна.

Лікарська форма. Порошок для розчину для інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості:

вміст ампули: білий ліофілізат, зосереджений на дні ампули;

ампула: безбарвна ампула, 5 мл «ОПС» (one-point-cut) ампула зі скла типу I з блакитною точкою над лінією розпилу на горловині та одним блакитним кодовим кільцем.

Фармакотерапевтична група. Простагландини. Код АТХ С01Е А01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Алпростадил, активна речовина препарату Вазапрован® , є вазодилататором. Він посилює кровотік шляхом дилатації артеріол та передкапілярних сфінктерів. Вазапрован® поліпшує мікроциркуляцію та реологічні властивості крові. Після внутрішньовенного застосування у здорових добровольців або у пацієнтів спостерігається підвищення еластичності еритроцитів і пригнічення їхньої агрегації *in vivo*. Вазапрован® ефективно пригнічує активацію тромбоцитів *in vitro*. Цей ефект поширюється також на параметри зміни форми тромбоцитів, агрегації, секреції речовин, що містяться у гранулах, та вивільнення тромбоксану – речовини, що сприяє агрегації. Вазапрован® призводить до зменшення утворення тромбів *in vivo* у дослідженнях на тваринах.

Застосування препарату у людей стимулює фібриноліз та підвищення певних показників ендogenous фібринолізу (плазміногену, плазміну, активності активатора тканинного плазміногену).

У низьких наномолярних концентраціях *in vitro* Вазапрован® інгібує стимульовану проліферацію судинних гладком'язових клітин. У терапевтичних дозах алпростадил зменшує експериментально спричинену мітотичну активність судинних гладком'язових клітин кролів, і у людини у периферичних судинах збільшує кількість активованих судинних гладком'язових клітин.

Крім того, залежно від дози Вазапрован® пригнічує синтез холестерину в ізольованих моноцитах людини. Дані свідчать, що препарат зменшує захоплення холестерину атеросклеротичною судинною стінкою кроля та збільшує активність рецептора ліпопротеїну низької щільності у печінці щурів, свиней і людей.

Вазапрован® довів поліпшення клітинного метаболізму внаслідок збільшення постачання та застосування кисню і глюкози в ішемічних тканинах.

In vivo та *in vitro* алпростадил інгібує активацію нейтрофілів, що призводить до зниження вивільнення токсичних метаболітів. Таким чином, препарат протидіє одному з механізмів, що спричиняє пошкодження тканин у запальному процесі і, можливо, при ішемії.

Фармакокінетика.

Комплекс, що складається з алпростадилу (ПГЕ₁) та альфадексу (альфа-цеклодекстрину), при приготуванні розчину для інфузій дисоціює на окремі компоненти. Отже, фармакокінетика двох речовин не залежить від присутності комплексу в ліофілізаті.

Після внутрішньовенного застосування плацебо впродовж 2 годин та після завершення введення середня концентрація ендogenous ПГЕ₁ у плазмі крові здорових добровольців становила 1-2 пкг/мл. Після внутрішньовенного застосування алпростадилу в дозі 60 мкг/2 години максимальна концентрація у плазмі крові здорових добровольців на 6 пкг/мл перевищувала максимальну концентрацію у фазі плацебо (2,4 пкг/мл). Період напіввиведення під час альфа-фази становить приблизно 0,2 хв (розрахункове значення), а під час бета-фази – приблизно 8 хв. Таким чином, рівноважна концентрація досягається

невдовзі після початку інфузії. Після завершення інфузії концентрація ПГЕ плазми крові повертається до базових значень протягом кількох хвилин. Збільшення концентрації у плазмі крові було пропорційне до введеної дози (були оцінені такі дози – 30 мкг/2 год, 60 мкг/2 год, 120 мкг/2 год). Приблизно 90 % плазмових ПГЕ₁ зв'язані з білками плазми крові.

Метаболізм

Алпростадил метаболізується головним чином у легенях – близько 80-90 % під час першого проходження через легені. Упродовж цього процесу формуються первинні метаболіти – 15-кето-ПГЕ₂, ПГЕ₀ (13,14-дигідроПГЕ₁) та 15-кето-ПГЕ₀, які, у свою чергу, зазнають подальшого розпаду, зокрема шляхом бета-окиснення та омега-окиснення. Тільки ПГЕ₀ і 15-кето-ПГЕ₀ визначаються у плазмі крові людини.

Потенційна дія ПГЕ₀ є близькою до ПГЕ₁ відносно більшості параметрів, що оцінювалися, на відміну від

15-кето-метаболітів, що характеризуються більш низькою фармакологічною активністю, ніж у початкового з'єднання. Середня концентрація ПГЕ₀ у плазмі крові, що вимірювали у здорових добровольців впродовж і після 2-годинної внутрішньовенної інфузії плацебо, становила приблизно 1 пкг/мл. Упродовж внутрішньовенного застосування алпростадилу в дозі 60 мкг/2 години, спостерігалось збільшення концентрації ПГЕ₀ у плазмі крові до 13 пкг/мл. Метаболіти виводяться із сечею (88 %) і калом (12 %). Повне виведення здійснюється за 72 години.

Виведення

Алпростадил на 93 % зв'язується з макромолекулярними компонентами плазми крові. В експериментах на тваринах було встановлено, що період напіввиведення альфадексу становить приблизно 7 хвилин; він виводиться із сечею у незміненому вигляді. 92 % препарату виводиться протягом 24 годин після введення. Крім того, немає ніяких доказів накопичення алпростадилу або його метаболітів у тканинах.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування хронічних облітеруючих захворювань артерій III та IV стадії дорослих пацієнтів (за класифікацією Фонтейна), які не підлягають ревазуляризації або у яких ревазуляризація не мала успіху.

Внутрішньовенне введення не рекомендоване для лікування хронічних облітеруючих захворювань периферичних артерій IV стадії.

Протипоказання.

- Гіперчутливість до алпростадилу або до інших компонентів препарату;
- серцева недостатність III та IV класу за класифікацією Нью-Йоркської кардіологічної асоціації (NYHA);
- неадекватне лікування серцевої недостатності;
- аритмії різної етіології, включаючи аритмію, що спричиняє гемодинамічні порушення;
- неадекватне лікування серцевої аритмії;
- недостатність та/або стеноз аортального та/або мітрального клапанів;
- неадекватно контрольовані коронарні захворювання серця;
- ішемічна хвороба серця;
- нещодавно перенесений інфаркт міокарда (впродовж останніх 6 місяців);
- підозра на гострий/хронічний набряк легенів, за результатами клінічного чи рентгенологічного дослідження, набряк легенів в анамнезі у пацієнтів із серцевою недостатністю або інфільтрація легенів;
- тяжкі хронічні обструктивні захворювання легенів або венооклюзивні захворювання легенів;
- схильність до кровотечі (пацієнти із гострою ерозивною чи такою, що кровоточить, виразкою шлунка та/або дванадцятипалої кишки, політравми);
- пацієнтам із задокументованими захворюваннями печінки, включаючи пацієнтів з ознаками гострої печінкової недостатності (підвищений рівень трансаміназ або гамма-ГТ) або із задокументованою недостатністю печінки тяжкого ступеня (включаючи в анамнезі);
- ниркова дисфункція (олігоанурія);
- інсульт в анамнезі впродовж останніх 6 місяців;
- артеріальна гіпотензія тяжкого ступеня;

- загальні протипоказання проти інфузійної терапії (наприклад застійна серцева недостатність, набряк легенів або мозку та гіпергідратація).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

При лікуванні препаратом може посилюватися ефект гіпотензивних препаратів, вазодилаторів, а також антиангінальних препаратів. При одночасному застосуванні цих препаратів разом з алпростадиллом необхідний ретельний контроль стану серцево-судинної системи, включаючи моніторинг артеріального тиску.

Симпатоміметики, адреналін, норадреналін знижують вазодилаторну дію препарату.

Вазапрован® спричиняє слабку інгібуючу дію на агрегацію тромбоцитів *in vitro*, тому слід з обережністю застосовувати пацієнтам, які одночасно приймають антикоагулянти.

Одночасне застосування препарату та антитромботичних засобів (антикоагулянтів, інгібіторів агрегації тромбоцитів, тромболітичних засобів) може збільшити схильність до кровотеч.

Одночасне застосування з цефамандолом, цефалперазоном, цефатетаном, знижує ефект препарату Вазапрован®.

Особливості застосування.

Пацієнтам із групи ризику терапію препаратом слід проводити з обережністю, пильнонаглядаючи за пацієнтом упродовж введення кожної дози.

Пацієнтам, схильним до серцевої недостатності за своїм віком і пацієнтам з ішемічною хворобою серця слід перебувати під наглядом у стаціонарі під час і протягом одного дня після припинення лікування препаратом. З обережністю призначати препарат при легкій або помірній артеріальній гіпотензії.

Для запобігання виникненню симптомів гіпергідратації інфузійні об'єми не повинні перевищувати 50-100 мл на добу (введення за допомогою пристрою для інфузій). Також слід дотримуватися рекомендацій щодо тривалості інфузії (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Необхідними є моніторинг параметрів серцево-судинної системи пацієнта (артеріального тиску та частоти серцевих скорочень), контролю маси тіла, балансу рідини, центрального венозного тиску та ехокардіографія. Пацієнта можна виписати зі стаціонару тільки у разі встановлення стабільних показників з боку серцево-судинної системи.

Такий же нагляд потрібний пацієнтам з периферичними набряками.

За пацієнтами із нирковою дисфункцією (рівень креатиніну в сироватці крові > 1,5 мг/дл або швидкість гломерулярної фільтрації < 90 мл/хв/1,73 м²) слід ретельно спостерігати (контроль балансу рідини та показників ниркової функції).

Препарат з обережністю призначати пацієнтам, які перебувають на гемодіалізі (лікування проводити в післядіалізний період), хворим на цукровий діабет I типу, особливо при вираженому ураженні судин.

Вазапрован® повинні вводити тільки лікарі, які мають досвід лікування облітеруючих захворювань периферичних артерій, знайомі із сучасними методами постійного контролю показників серцево-судинної системи та мають для цього відповідне обладнання.

У разі одночасного застосування з гіпотензивними препаратами, вазодилаторами та антиангінальними препаратами слід проводити ретельний моніторинг показників серцево-судинної системи (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Не застосовувати препарат жінкам репродуктивного віку та у період вагітності. При необхідності застосування препарату годування груддю слід припинити.

Жінкам репродуктивного віку слід застосовувати ефективні контрацептивні засоби для запобігання вагітності під час застосування препарату.

Дані доклінічних досліджень фертильності не свідчать про вплив препарату на фертильність при застосуванні клінічних доз лікарського засобу.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Як і всі препарати, що діють на серцево-судинну систему (можуть спричинити зниження систолічного артеріального тиску), препарат може негативно впливати на здатність керувати транспортними засобами та іншими механізмами, особливо на початку лікування, при підвищенні дози, припиненні прийому препарату. Слід повідомити пацієнтів щодо можливого впливу препарату та дотримання обережності під час керування транспортними засобами та іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Вазапостан® вводиться тільки внутрішньовенно або внутрішньоартеріально за умови, щолікар має досвід роботи в ангіології, знайомий із сучасними методами постійного контролю показників серцево-судинної системи та має для цього відповідне обладнання. Не слід вводити препарат внутрішньовенно струминно (болюсно).

Внутрішньовенне введення не рекомендоване для лікування хронічних облітеруючих захворювань периферичних артерій IV стадії.

Внутрішньовенна терапія III стадії.

Відповідно до сучасних знань у випадку застосування внутрішньовенних інфузій препарату використовувати наступне дозування:

1 раз на добу 60 мкг алпростадилу (1 ампула), вміст якої розчинити у 50-250 мл 0,9 % розчину натрію хлориду. Тривалість інфузії – 2 години.

Пацієнтам із порушеною функцією нирок (ниркова недостатність при значеннях креатиніну > 1,5 мг/дл) внутрішньовенне застосування препарату розпочинати з 1/3 дози (20 мкг) 2 рази на добу, кожна інфузія триває 2 години. Залежно від загальної клінічної картини дозу можна поступово, за 2-3 дні, довести до рекомендованої дози (60 мкг алпростадилу).

Пацієнтам із нирковою недостатністю та пацієнтам з групи ризику щодо порушення функції серця об'єм інфузії слід обмежити 50-100 мл на добу і обов'язково вводити за допомогою пристрою для інфузій.

Внутрішньоартеріальна терапія III та IV стадії.

Внутрішньоартеріальну терапію проводити за нижченаведеною схемою дозування.

Вміст 1 ампули (60 мкг алпростадилу) розчинити у 50-150 мл 0,9 % розчину натрію хлориду.

Якщо не призначено інакше, початкова доза зазвичай становить 10 мкг (1/6 від вмісту ампули) алпростадилу на 1 введення. Тривалість внутрішньоартеріальної інфузії становить 60-120 хвилин. Вводити за допомогою пристрою для інфузій. При задовільній переносимості та відсутності некрозів дозу можна збільшити до 20 мкг (1/3 від вмісту ампули) алпростадилу. Зазвичай застосовується 1 інфузія на добу.

Внутрішньоартеріальну інфузію можна проводити через введений катетер. При цьому, залежно від переносимості препарату та тяжкості захворювання, рекомендується доза 0,1-0,6 нг/кг маси тіла/хв (що приблизно відповідає вмісту 1/12-1/2 ампули препарату); інфузія із застосуванням пристрою для інфузій триває 12 годин.

Тривалість лікування

Після тритижневого курсу лікування слід розглянути питання про доцільність подальшого застосування препарату. У разі відсутності у пацієнта терапевтичного успіху лікування слід припинити. Курс лікування не повинен перевищувати 4 тижнів.

Метод введення

Розчин необхідно готувати безпосередньо перед інфузією. Розчин, приготовлений більше 12 годин тому, вводити не можна.

Ампула не потребує подальшого надпилювання: місце розпилю знаходиться під блакитною точкою. Вміст ампули – сухий білий порошок, що утворює твердий шар завтовшки 3 мм. На цьому шарі можуть бути невеликі тріщини та крихти, що не впливають на якість препарату. Суха речовина розчиняється одразу ж після додавання 0,9 % розчину натрію хлориду. Спочатку розчин може стати трохи каламутним, що пояснюється утворенням повітряних бульбашок. За короткий час бульбашки зникають, розчин стає прозорим.

При пошкодженні ампули зазвичай суха речовина стає вологою та клейкою і втрачає в об'ємі. У такому випадку препарат застосовувати не можна!

Діти.

Не застосовувати дітям.

Передозування.

Симптоми.

Передозування препарату може призвести до зниження артеріального тиску та тахікардії внаслідок ефекту вазодилатації. Інші можливі симптоми: вазовагусне синкопе з блідістю, підвищене потовиділення, нудота, блювання, ішемія міокарда, серцева недостатність. Можливі місцеві реакції: біль, набряк та почервоніння кінцівки, в яку проводиться інфузія, прояви гіперчутливості.

Лікування симптоматичне. Специфічного антидоту немає. У випадках передозування (сильний біль, зниження артеріального тиску) слід зменшити або негайно припинити введення інфузії. При зниженні артеріального тиску насамперед потрібно покласти пацієнта на спину, припіднявши нижні кінцівки. Якщо симптоми не зникають, слід перевірити/контролювати параметри серцево-судинної системи. У разі необхідності можна застосовувати симпатоміметики.

Побічні реакції.

Побічні явища класифіковано за частотою таким чином: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100, < 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000, < 1/100$), рідко ($\geq 1/10000, < 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$), невідома частота (не може бути оцінена за наявними даними).

З боку системи крові та лімфатичної системи: рідко – тромбоцитопенія, лейкопенія, лейкоцитоз, анемія.

З боку нервової системи: часто – головний біль, парестезія кінцівки, на якій проводилася маніпуляція; рідко – сплутаність свідомості, церебральні судоми; невідома частота – інсульт.

З боку серцево-судинної системи: нечасто – зниження артеріального тиску, тахікардія, стенокардія; рідко – аритмія, серцева недостатність з випадками гострого набряку легенів, що може призвести до загальної серцевої недостатності; невідома частота – інфаркт міокарда.

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння: рідко – набряк легенів; невідома частота – диспное.

З боку шлунково-кишкового тракту: нечасто – шлунково-кишкові захворювання, включаючи діарею, нудоту, блювання та прискорення кишкової перистальтики (діарея, нудота, блювання), що є властивістю алпростадилу.

З боку гепатобіліарної системи: рідко – порушення рівня печінкових ферментів.

Дослідження:

нечасто – підвищення функціональних показників печінки (трансаміназ); підвищення температури; зміни показника СРБ (С-реактивного білка), після завершення лікування відбувається швидка нормалізація.

З боку шкіри і підшкірної клітковини: часто – почервоніння, набряк, гарячі припливи; нечасто – алергічні реакції (гіперчутливість шкіри, а саме – висипання на шкірі, суглобні симптоми, включаючи біль, фебрильну реакцію, пітливість, озноб).

Загальні порушення і реакції у місці введення препарату: дуже часто – біль, еритема або набряки кінцівки, в яку вводили внутрішньоартеріальну інфузію; часто – відчуття потепління, відчуття припухлості, набряк у місці введення, парестезія, при внутрішньовенному введенні додатково – почервоніння вен у місці введення інфузії; після внутрішньоартеріального введення відчуття потепління, відчуття припухлості, набряк у місці введення, парестезія; нечасто – підвищена пітливість, озноб, гарячка; після внутрішньовенного введення – відчуття потепління, відчуття припухлості, набряк у місці введення, парестезія; невідома частота – флебіт у місці введення, тромбоз у місці введення катетера, місцеві кровотечі.

З боку імунної системи: нечасто – алергічні реакції (шкірні реакції гіперчутливості, включаючи висипання на шкірі, відчуття набряку, дискомфорту у суглобах, фебрильну реакцію, пітливість, озноб); дуже рідко – анафілактичні або анафілактоїдні реакції.

З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини: нечасто – суглобні симптоми; дуже рідко – оборотний гіперостоз довгих трубчастих кісток після застосування препарату більше 4 тижнів.

Невідома частота – ортостатична гіпотензія, підвищена втомлюваність.

Звітність щодо побічних реакцій

Звітність щодо передбачуваних побічних реакцій після вжиття лікарського засобу важлива. Це дозволяє продовжити моніторинг балансу користь/ризик лікарського засобу. Медичних працівників просять повідомляти про будь-які передбачувані побічні реакції до департаменту спостереження.

Термін придатності. 4 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °С.Зберігати у недоступному для дітей місці.

Несумісність.

Вплив високих температур, вологості та світла може спричинити відщеплення ОН-групи в 11-й позиції та призвести до утворення простагландину А₁.

Упаковка.

По 60 мкг алпростадилу в ампулах об'ємом 5 мл. По 10 ампул у картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Ейсіка Фармасьютикалз ГмбХ, Німеччина.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Альфред-Нобель-Штр. 10 40789 Монхайм на Рейні, Німеччина.