ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ВАЗАПРОКС-АЛЬФА
(VASAPROX-ALPHA)

Склад:

діюча речовина: алпростадил;

1 флакон містить 20 мкг алпростадилу;

допоміжні речовини: альфадекс, лактоза моногідрат, натрію цитрат, хлористоводнева кислота (у вигляді 0,1 М розчину).

Лікарська форма. Порошок для розчину для інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: білий або майже білий порошок, вільний від візуальних агломератів.

Фармакотерапевтична група. Кардіологічні препарати. Простагландини. Код АТХ С01Е А01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Алпростадил, активна речовина препарату Вазапрокс-Альфа, є вазодилататором. Він посилює кровотік шляхом дилатації артеріол та передкапілярних сфінктерів. Препарат поліпшує мікроциркуляцію та реологічні властивості крові. Після внутрішньовенного застосування здоровим добровольцям або пацієнтам спостерігається підвищення еластичності еритроцитів і пригнічення їхньої агрегації *ex vivo*. У людини та тварин алпростадил 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. В експериментах на тваринах препарат призводить до зменшення утворення тромбів *in vivo*.

Терапевтичне застосування препарату у людей стимулює фібриноліз та підвищення певних показників ендогенного фібринолізу (плазміногену, плазміну, активності активатора тканинного плазміногену).

Фармакокінетика.

Комплекс, що складається з алпростадилу ($ПГЕ_1$) та альфадексу (альфа-циклодекстрину), при

приготуванні розчину для інфузій дисоціює на окремі компоненти. Отже, фармакокінетика двох речовин не залежить від наявності комплексу в ліофілізаті.

Після внутрішньовенного застосування алпростадилу в дозі 60 мкг/2 години максимальна концентрація у плазмі крові (C_{max}) здорових добровольців на 6 пг/мл перевищувала максимальну концентрацію у фазі плацебо (2,4 пг/мл). Період напіввиведення під час альфа-фази становить приблизно 0,2 хвилини (розрахункове значення), а під час бета-фази – приблизно 8 хвилин. Таким чином, рівноважна концентрація досягається невдовзі після початку інфузії. Дані щодо часу досягнення максимальної концентрації (T_{max}) відсутні у зв'язку з розвитком плато.

Алпростадил метаболізується головним чином у легенях: 80–90 % під час першого проходження через легені. Упродовж цього процесу формуються первинні метаболіти – 15-кето-$ПГЕ_1$, $ПГЕ_0$ (13,14-дигідро-$ПГЕ_1$) та 15-кето-$ПГЕ_0$, які зазнають подальшого розпаду, зокрема шляхом бета-окиснення та омега-окиснення. Метаболіти виводяться із сечею (88 %) і калом (12 %). Повне виведення здійснюється за 72 години. З первинних метаболітів тільки 15-кето-$ПГЕ_0$ може бути виявленим *in vitro* з використанням гомогенатів легенів. Після застосування алпростадилу 60 мкг/2 години здоровим добровольцям максимальна концентрація $ПГЕ_0$ у плазмі крові здорових добровольців на 11,8 пкг/мл перевищувала максимальну концентрацію у фазі плацебо (1,7 пг/мл), при цьому період напіввиведення становить приблизно 2 хвилини під час альфа-фази і приблизно 33 хвилини під час бета-фази. T_{max} досягається після 119 хвилин. Відповідні значення для 15-кето-$ПГЕ_0$ такі: C_{max} – 151 пг/мл (плацебо – 8 мкг/мл), $t_{½\alpha}$ – приблизно 2 хвилини, $t_{½ß}$ – 20 хв і T_{max} – 106 хвилин.

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.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування хронічних облітеруючих захворювань периферичних артерій III та IV стадії у дорослих пацієнтів (за класифікацією Фонтейна), які не підлягають реваскуляризації або у яких реваскуляризація 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;

· наявність таких порушень функції серця:

- декомпенсована 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 або інфільтрація легенів;

· тяжкі хронічні обструктивні захворювання легенів, вено-оклюзивні захворювання легенів;

· задокументовані захворювання печінки, зокрема з ознаками гострої печінкової недостатності (підвищений рівень трансаміназ або гамма-ГТ) або задокументована недостатність печінки тяжкого ступеня (у тому числі в анамнезі);

· тяжка ниркова дисфункція (олігоанурія) (ШКФ ≤ 29 мл/хв/1,73 м^2);

· ушкодження багатьох органів (політравма);

· геморагічний діатез;

· активне або потенційне джерело кровотечі, таке як гострий ерозивний гастрит, активна виразка шлунка та/або дванадцятипалої кишки;

· внутрішньомозковий крововилив;

· 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);

· період вагітності або годування груддю;

· дитячий вік.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

При застосуванні лікарського засобу Вазапрокс-Альфа може посилюватися ефект гіпотензивних препаратів, вазодилататорів, а також антиангінальних препаратів. При одночасному застосуванні цих препаратів разом з алпростадилом необхідний ретельний контроль стану серцево-судинної системи, включаючи моніторинг артеріального тиску.

Симпатоміметики, адреналін, норадреналін знижують вазодилататорну дію препарату.

Одночасне застосування препарату та антитромботичних засобів (антикоагулянтів, інгібіторів агрегації тромбоцитів, тромболітичних засобів) може збільшити схильність до кровотеч. З огляду на слабку інгібуючу дію алпростадилу на агрегацію тромбоцитів *in vitro* слід з обережністю застосовувати лікарський засіб пацієнтам, які одночасно приймають антикоагулянти або інгібітори агрегації тромбоцитів.

Одночасне застосування з цефамандолом, цефаперазоном, цефатетаном знижує ефект лікарського засобу Вазапрокс-Альфа.

Особливості застосування.

За станом пацієнтів, які застосовують лікарський засіб Вазапрокс-Альфа, слід уважно спостерігати упродовж введення кожної дози. Особливо це стосується пацієнтів, схильних до серцевої недостатності у зв'язку з віком і пацієнтів з ішемічною хворобою серця, які повинні перебувати під наглядом у стаціонарі під час і протягом одного дня після припинення застосування лікарського засобу. З обережністю призначати препарат при легкій або помірній артеріальній гіпотензії.

Для запобігання виникненню симптомів гіпергідратації інфузійні об'єми не мають 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»). Необхідний частий моніторинг параметрів серцево-судинної системи пацієнта (артеріального тиску та частоти серцевих скорочень), балансу рідини та за потреби – контроль маси тіла, центрального венозного тиску та ехокардіографія. Пацієнта можна виписати зі стаціонару тільки у разі встановлення стабільних показників з боку серцево-судинної системи.

Такий же самий ретельний нагляд (контроль балансу рідини та показників функції нирок) потрібний пацієнтам із периферичними набряками або легкою (ШКФ ≤ 89 мл/хв/1,73 м^2) та помірною (ШКФ ≤ 59 мл/хв/1,73 м^2) нирковою дисфункцією.

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

Препарат повинні вводити тільки лікарі, які мають досвід лікування облітеруючих захворювань периферичних артерій, знайомі зі сучасними методами постійного контролю показників серцево-судинної системи та мають для цього відповідне обладнання. Не слід використовувати внутрішньовенне струминне (болюсне) введення алпростадилу.

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

З обережністю застосовувати алпростадил пацієнтам із захворюваннями травної системи в анамнезі, включаючи ерозивний гастрит, гастроінтестинальні кровотечі та виразку шлунка та/або дванадцятипалої кишки, або з внутрішньомозковим крововиливом в анамнезі чи іншими захворюваннями, що супроводжуються кровотечею (див. розділ «Протипоказання»).

Рекомендується бути обережними при лікуванні пацієнтів, які отримують супутню терапію лікарськими засобами, що можуть підвищити ризик кровотечі, такими як антикоагулянти або інгібітори агрегації тромбоцитів (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Слід пильно спостерігати щодо виникнення ознак та симптомів кровотечі у таких пацієнтів.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Не застосовувати препарат жінкам репродуктивного віку, вагітним та жінкам, які годують груддю. При необхідності застосування препарату годування груддю слід припинити.

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

Дані доклінічних досліджень фертильності не свідчать про вплив препарату на фертильність при застосуванні у клінічних дозах.

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

Алпростадил може спричинити зниження систолічного артеріального тиску, тому препарат може помірно впливати на здатність керувати транспортними засобами та іншими механізмами, особливо на початку лікування, при підвищенні дози, припиненні прийому препарату, вживанні алкоголю. Слід повідомити пацієнтів про необхідність дотримання обережності під час керування транспортними засобами та іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Препарат Вазапрокс-Альфа вводиться тільки внутрішньовенно або внутрішньоартеріально за умови, що лікар 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).

Внутрішньовенна терапія III стадії

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

На підставі наявної інформації, якщо не призначено інше, внутрішньовенну терапію потрібно здійснювати за нижченаведеною схемою.

Вміст 2 флаконів (40 мкг алпростадилу) препарату розчинити у 50–250 мл 0,9 % розчину натрію хлориду. Одержаний розчин вводити внутрішньовенно протягом 2 годин. Цю дозу застосовувати 2 рази на добу. Альтернативно: 1 раз на добу внутрішньовенна інфузія протягом 3 годин 3 флаконів (60 мкг алпростадилу), вміст яких слід розчинити у 50–250 мл 0,9 % розчину натрію хлориду.

У пацієнтів із порушеннями функції нирок (ниркова недостатність при значеннях креатиніну > 1,5 мг/дл) внутрішньовенне застосування препарату потрібно розпочинати з 1 флакона 2 рази на добу (2 × 20 мкг алпростадилу), кожна інфузія триває 2 години. Залежно від загальної клінічної картини дозу можна збільшити до вищенаведеної нормальної дози протягом 2–3 днів.

Пацієнтам із нирковою недостатністю та пацієнтам із групи ризику порушення функції серця об'єм інфузії слід обмежити 50–100 мл на добу та обов'язково вводити за допомогою пристрою для інфузій (див. розділ «Особливості застосування»).

Внутрішньоартеріальна терапія III та IV стадії

На підставі наявної інформації внутрішньоартеріальну терапію потрібно проводити за нижченаведеною схемою.

Вміст 1 флакона (20 мкг алпростадилу) розчинити у 50 мл 0,9 % розчину натрію хлориду. Об'єм отриманого розчину, що відповідає вмісту половини флакона препарату (25 мл розчину містять 10 мкг алпростадилу), вводити внутрішньоартеріально протягом 60–120 хвилин за допомогою пристрою для інфузій. При задовільній переносимості дозу можна збільшити до 1 флакона (20 мкг алпростадилу), особливо при наявності некрозу. Зазвичай проводять 1 інфузію на добу.

Якщо внутрішньоартеріальна інфузія проводиться через введений катетер, то залежно від переносимості препарату та тяжкості захворювання рекомендується доза 0,1–0,6 нг/кг маси тіла/хв (відповідає вмісту ¼–1½ флакона препарату); інфузія із використанням пристрою для інфузій триває 12 годин.

Особливі популяції

Пацієнти літнього віку, схильні до серцевої недостатності, і пацієнти з ішемічною хворобою серця

Пацієнтам літнього віку, схильним до серцевої недостатності, і пацієнтам з ішемічною хворобою серця слід перебувати під постійним медичним наглядом (див. розділ «Особливості застосування»).

Пацієнти з периферичними набряками

Пацієнтам із периферичними набряками слід перебувати під постійним медичним наглядом (див. розділ «Особливості застосування»).

Пацієнти з нирковою недостатністю

Пацієнтам із легкою (ШКФ ≤ 89 мл/хв/1,73 м^2) та помірною (ШКФ ≤ 59 мл/хв/1,73 м^2) нирковою недостатністю слід перебувати під постійним пильним медичним наглядом (наприклад, контроль балансу рідини та лабораторний контроль функції нирок) (див. розділ «Особливості застосування»).

Жінки репродуктивного віку

Жінкам репродуктивного віку слід застосовувати ефективні контрацептивні засоби під час застосування препарату (див. розділи «Особливості застосування» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Тривалість введення

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

Метод введення

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

Вміст флакона – сухий білий порошок, що утворює твердий шар завтовшки 3 мм. На цьому шарі можуть бути невеликі тріщини та крихти. При пошкодженні флакона зазвичай суха речовина стає вологою та клейкою і дуже втрачає в об’ємі. У такому випадку препарат застосовувати не можна.

Суха речовина розчиняється одразу ж після додавання 0,9 % розчину натрію хлориду. Після розчинення розчин спочатку може стати трохи каламутним, що пояснюється утворенням повітряних бульбашок. За короткий час бульбашки зникають і розчин стає прозорим.

Готовий до використання розчин стабільний протягом 24 годин при температурі від 20 °C до 25 °C. З мікробіологічної точки зору готовий до використання інфузійний розчин слід використати негайно. Якщо його не використати негайно, час та умови зберігання є відповідальністю користувача і зазвичай не повинні перевищувати 24 годин при 25 °C.

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 антидота немає. У разі передозування 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 лікарські засоби, що стабілізують циркуляцію крові (наприклад, симпатоміметики). У разі тяжких симптомів з боку серцево-судинної системи (наприклад, ішемія міокарда, серцева недостатність) інфузію слід негайно припинити.

Побічні реакції.

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

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

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

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

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

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

З боку шкіри і підшкірної клітковини: часто – почервоніння, набряк, припливи.

Загальні порушення і реакції у місці введення препарату: дуже часто – біль, еритема або набряк кінцівки, в яку вводили внутрішньоартеріальну інфузію; часто – подібні симптоми 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; частота невідома – 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, підвищена пітливість, озноб); дуже рідко – анафілактичні або анафілактоїдні реакції.

З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини: нечасто – суглобні симптоми, включаючи біль; дуже рідко – оборотний гіперостоз довгих трубчастих кісток після застосування препарату більше 4 тижнів; частота невідома – ортостатична гіпотензія, підвищена втомлюваність.

Звітність щодо побічних реакцій

Звітність щодо підозрюваних побічних реакцій після затвердження лікарського засобу є важливою. Це дає змогу продовжувати моніторинг балансу користь/ризик застосування лікарського засобу. Медичних працівників просять повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему звітності.

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °С в оригінальній упаковці для захисту від дії світла.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

Флакон скляний, по 5 флаконів у полімерній упаковці, по 2 полімерні упаковки в картонній пачці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

К.Т. РОМФАРМ КОМПАНІ С.Р.Л./S.C. ROMPHARM COMPANY S.R.L.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

вул. Ероілор № 1А, м. Отопень, 075100, округ Ілфов, Румунія – будівля Ромфарм 1 і Ромфарм 2/

Str. Eroilor, nr.1A, clădiri Rompharm 1 și Rompharm 2, Oraş Otopeni, Județul Ilfov, cod poștal 075100, Romania.

Заявник.

«САФ ІНВЕСТ» ООД /“SAF INVEST” Ltd.

Місцезнаходження заявника.

Болгарія, м. Софія 1618, бульв. «Цар Борис III», № 168, поверх 3, ап. 34/

Bulgaria, Sofia 1618, Tzar Boris III Blvd., № 168, Floor 3, Suite 34.