

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ВАЗАПРОСТАН®

(VASAPROSTAN®)

Склад:

діюча речовина: alprostadil;

1 ампула містить 20 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, 5 мл «ОПС» (one-point-cut) ампула зі скла типу I з блакитною точкою над лінією розпилю на горловині та одним червоним кодовим кільцем.

Фармакотерапевтична група. Кардіологічні препарати. Простагландини.

Код АТХ C01E A01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Алпростадил, активна речовина препарату Вазапрован® , є вазодилатором. 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 ендogenousного фібринолізу (плазміногену, плазміну, активності активатора тканинного плазміногену).

Фармакокінетика.

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

Після внутрішньовенного застосування алпростадилу в дозі 60 мкг/2 години максимальна концентрація у плазмі крові 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 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-кет-ПГЕ₁, ПГЕ₀ (13,14-дигідро-ПГЕ₁) та 15-кет-ПГЕ₀, 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-кет-ПГЕ₀ може бути виявленим *in vitro* з використанням гомогенатів легенів. Після застосування алпростадилу 60 мкг/2 год здоровим добровольцям максимальна концентрація ПГЕ₀ 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-кет-ПГЕ₀ такі: C_{max} – 151 пг/мл (плацебо – 8 мкг/мл), $t_{1/2\alpha}$ – приблизно 2 хвилини, $t_{1/2\beta}$ – 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 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, венооклюзивні захворювання легенів;
 - задокументовані захворювання печінки, зокрема з ознаками гострої печінкової недостатності (підвищений рівень трансаміназ або гамма-ГТ) або задокументована недостатність печінки тяжкого ступеня (у т. ч. в анамнезі);
 - тяжка ниркова дисфункція (олігоанурія) ($\text{ШКФ} \leq 29 \text{ мл/хв/1,73 м}^2$);
 - 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 лікуванні препаратом може посилюватися ефект гіпотензивних препаратів, вазодилататорів, а також антиангінальних препаратів. При одночасному застосуванні цих препаратів разом з алпростадилем необхідний ретельний контроль стану серцево-судинної системи, включаючи моніторинг артеріального тиску.

Симпатоміметики, адреналін, норадреналін знижують вазодилаторну 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 пацієнтам, які одночасно приймають антикоагулянти або інгібітори агрегації тромбоцитів.

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

Особливості застосування.

За станом пацієнтів, які отримують Вазапостан®, 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 лікування препаратом. 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 ниркової функції) потрібний пацієнтам з периферичними набряками чи легкою ($\text{ШКФ} \leq 89 \text{ мл/хв/1,73 м}^2$) та помірною ($\text{ШКФ} \leq 59 \text{ мл/хв/1,73 м}^2$) нирковою дисфункцією.

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

Препарат Вазапостан® 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. Не слід застосовувати внутрішньовенне струминне (болюсне) введення алпростадилу.

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»).

З обережністю слід 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 обережність 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 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 в 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 Вазапостан® 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 здійснювати за нижченаведеною схемою.

Вміст 2 ампул (40 мкг алпростадилу) препарату розчинити у 50-250 мл 0,9 % розчину натрію хлориду. Одержаний розчин вводити внутрішньовенно протягом 2 годин. Цю дозу

застосовувати двічі на добу. Альтернативно: 1 раз на добу внутрішньовенна інфузія протягом 3 годин 3 ампул (60 мкг алпростадилу), вміст яких слід розчинити у 50–250 мл 0,9 % розчину натрію хлориду.

У пацієнтів з порушеною функцією нирок (ниркова недостатність при значеннях креатиніну > 1,5 мг/дл) внутрішньовенне застосування препарату потрібно розпочинати з 1 ампули 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 з нирковою недостатністю та пацієнтам з 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 проводити за нижченаведеною схемою.

Вміст 1 ампули (20 мкг алпростадилу) розчинити у 50 мл 0,9 % розчину натрію хлориду. Об'єм отриманого розчину, що відповідає вмісту половини ампули 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 ампули (20 мкг алпростадилу), особливо при наявності некрозів. Зазвичай застосовується 1 інфузія 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 ампули препарату); інфузія із застосуванням 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 з периферичними набряками слід перебувати під постійним медичним наглядом (див. розділ «Особливості застосування»).

Пацієнти з нирковою недостатністю

Пацієнтам з легкою (ШКФ $\leq$ 89 мл/хв/1,73 м²) та помірною (ШКФ $\leq$ 59 мл/хв/1,73 м²) нирковою недостатністю слід перебувати під постійним пильним медичним наглядом (наприклад, контроль балансу рідини та лабораторний контроль ниркової функції) (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.

Ампула не потребує подальшого надпилювання: місце розпили 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. При пошкодженні ампули 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.

Хімічна та фізична стабільність препарату під час застосування зберігається протягом 24 годин при температурі від 21 до 24 °С. З мікробіологічної точки зору препарат слід використати негайно. Якщо препарат не використали негайно, за тривалість і умови зберігання несе відповідальність користувач. Зазвичай препарат не можна зберігати більше 24 годин при температурі від 2 до 8 °С, за винятком випадків, коли розведення проведено у контрольованих і затверджених асептичних умовах.

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 явища класифіковано за частотою таким чином: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10\ 000$), невідома частота (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 кінцівок, на якій проводилася маніпуляція; нечасто – сплутаність свідомості; рідко – церебральні судоми; невідома частота – інсульт.

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

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; невідома частота – гастроінтестинальні геморагії.

З боку гепатобіліарної системи: рідко – підвищення 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, 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; 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,

пiтливiсть, озноб); дуже рiдко – анафiлактичнi або анафiлактоїднi реакцiї.

З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини: нечасто – суглобні симптоми, включаючи біль; дуже рiдко – оборотний гiперостоз довгих трубчастих кiсток пiсля застосування препарату бiльше 4 тижнiв.

Невiдома частота – ортостатична гiпотензiя, пiдвищена втомлюванiсть.

Звітнiсть щодо побiчних реакцiй

Звітнiсть щодо пiдозрюваних побiчних реакцiй пiсля затвердження лiкарського засобу є важливою. Це дає змогу продовжувати монiторинг балансу користь/ризик застосування лiкарського засобу. Медичних пiрацiвникiв просять пiвiдомляти про будь-якi пiдозрюванi побiчнi реакцiї через нацiональну систему звітностi.

Термін придатностi. 4 роки.

Умови зберiгання.

Зберiгати при температурi не вище 25 °C у недоступному для дiтей мiсцi.

Несумiснiсть.

Вплив високих температур, вологостi та свiтла може спричинити вiдщеплення ОН-групи в 11-й позицiї та призвести до утворення простагландину A₁.

Упаковка.

Порошок в ампулах об'ємом 5 мл. По 10 ампул у картоннiй коробцi.

Категорiя вiдпуску.

За рецептом.

Виробник.

Ейсiка Фармасьютикалз ГмбХ, Нiмеччина.

Мiсцезнаходження виробника та адреса мiсця провадження його дiяльностi.

Альфред-Нобель-Штр. 10, Монхайм на Рейнi, Нордрайн-Вестфален, 40789, Нiмеччина.