

## **Состав**

*действующее вещество:* alprostadil;

1 ампула содержит 20 мкг алпростадила;

*вспомогательные вещества:* альфадекс, лактоза.

## **Лекарственная форма**

Порошок для приготовления раствора для инфузий.

*Основные физико-химические свойства:*

*содержимое ампулы:* белый лиофилизат, сосредоточен на дне ампулы;

*ампула:* бесцветная, 5 мл «ОРС» (one-point-cut) ампула из стекла типа I с голубой точкой над линией распила на горловине и одним красным кодовым кольцом.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Кардиологические препараты. Простагландины. Код АТХ C01E A01.

## **Фармакодинамика**

Алпростадил, активное вещество препарата Вазапостан®, является вазодилататором. Он усиливает кровоток путем дилатации артериол и передкапильяри сфинктеров. Препарат улучшает микроциркуляцию и реологические свойства крови. После внутривенного применения здоровым добровольцам или пациентам наблюдается повышение эластичности эритроцитов и угнетение их агрегации *ex vivo*. У человека и животных алпростадил эффективно подавляет активацию тромбоцитов *in vitro*. Этот эффект распространяется также на параметры изменения формы тромбоцитов, агрегации, секреции веществ, содержащихся в гранулах, и высвобождение тромбоксана - вещества, способствующего агрегации. В экспериментах на животных препарат приводит к уменьшению образования тромбов *in vivo*.

Терапевтическое применение препарата у людей стимулирует фибринолиз и повышения определенных показателей эндогенного фибринолиза (плазминогена, плазмина, активности активатора тканевого плазминогена).

## **Фармакокинетика**

Комплекс, состоящий из алпростадил (ПГЕ1) и альфадекса (альфа-циклодекстрина), при приготовлении раствора для инфузий распадается на отдельные компоненты. Итак, фармакокинетика двух веществ не зависит от присутствия комплекса в лиофилизат.

После внутривенного применения алпростадил в дозе 60 мкг / 2:00 максимальная концентрация в плазме крови здоровых добровольцев на 6 пг / мл превышала максимальную концентрацию в фазе плацебо (2,4 пг / мл). Период полувыведения при альфа-фазы составляет примерно 0,2 минуты (расчетное значение), а во время бета-фазы - примерно 8 минут. Таким образом, равновесная концентрация достигается вскоре после начала инфузии. Данные по  $T_{max}$  отсутствуют в связи с развитием плато.

Алпростадил метаболизируется в легких - 80-90% во время первого прохождения через легкие. В течение этого процесса формируются первичные метаболиты - 15-кето-ПГЕ1, ПГЕ0 (13,14-дигидро-ПГЕ1) и 15-кето-ПГЕ0, которые, в свою очередь, испытывают дальнейшего распада, в частности путем бета-окисления и омега-окисления. Метаболиты выводятся с мочой (88%) и калом (12%). Полное выведение осуществляется за 72 часа. Первичных метаболитов только 15-кето-ПГЕ0 может быть обнаруженным *in vitro* с использованием гомогенатов легких. После применения алпростадил 60 мкг / 2 ч здоровым добровольцам ПГЕ0 максимальная концентрация в плазме крови здоровых добровольцев на 11,8 пг / мл превышала максимальную концентрацию в фазе плацебо (1,7 пг / мл), при этом период полувыведения составляет примерно 2 минуты при альфа-фазы и примерно 33 минуты во время бета-фазы.  $T_{max}$  достигается после 119 минут. Соответствующие значения для 15-кето-ПГЕ0 такие:  $C_{max}$  151 пг / мл (плацебо 8 мкг / мл),  $t_{1/2\alpha}$  примерно 2 минуты,  $t_{1/2\beta}$  20 мин и  $T_{max}$  106 минут.

Алпростадил на 93% связывается с макромолекулярным компонентами плазмы крови. В экспериментах на животных было установлено, что период полувыведения альфадексу составляет примерно 7 минут он выводится с мочой в неизмененном виде.

## **Показания**

- Лечение хронических облитерирующих заболеваний артерий III и IV стадии у взрослых пациентов (по классификации Фонтейна), которые не подлежат реваскуляризации или у которых реваскуляризация не имела успеха.
- Введение не рекомендуется для лечения хронических облитерирующих заболеваний периферических артерий IV стадии.

## **Противопоказания**

- Гиперчувствительность к алпростадилу или другим компонентам препарата
- пациентам с нарушениями функции сердца:
- декомпенсированная сердечная недостаточность III и IV класса по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA)
- неадекватное лечение сердечной недостаточности
- аритмии различной этиологии, включая аритмию, что вызывает гемодинамические нарушения;
- неадекватное лечение сердечной аритмии
- недостаточность и / или стеноз аортального и / или митрального клапанов;
- неадекватно контролируемые коронарные заболевания сердца;
- ишемическая болезнь сердца;
- недавно перенесенный инфаркт миокарда (в течение последних 6 месяцев);
- подозрение на острый / хронический отек легких, по результатам клинического или рентгенологического исследования, отек легких в анамнезе или инфильтрация легких;
- тяжелые хронические обструктивные заболевания легких, тромбоз заболевания легких;
- пациентам с задокументированы заболеваниями печени, включая пациентов с признаками острой печеночной недостаточности (повышенный уровень трансаминаз или гамма-ГТ) или с задокументированной
- недостаточностью печени тяжелой степени (включая в анамнезе);
- тяжелая почечная дисфункция (олигоанурия) ( $\text{СКФ} \leq 29 \text{ мл / мин / } 1,73 \text{ м}^2$ )
- пациентам с повреждением многих органов (политравма)
- пациентам с геморрагическим диатезом;
- пациентам с активным или потенциальным источником кровотечения, таким как острый эрозивный гастрит, активная язва желудка и / или двенадцатиперстной кишки;
- пациентам с внутримозгового кровоизлияния;
- инсульт в анамнезе в течение последних 6 месяцев
- артериальная гипотензия тяжелой степени;
- общие противопоказания против инфузионной терапии (например застойная сердечная недостаточность, отек легких или мозга и гипергидратация)
- период беременности и кормления грудью
- детский возраст.

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий**

При лечении препаратом может усиливаться эффект гипотензивных препаратов, вазодилататоров, а также антиангинальных препаратов. При одновременном

применении этих препаратов с Алпростадил необходим тщательный контроль состояния сердечно-сосудистой системы, включая мониторинг артериального давления.

Симпатомиметики, адреналин, норадреналин снижают вазодилататорного действие препарата.

Одновременное применение препарата и антитромботических средств (антикоагулянтов, ингибиторов агрегации тромбоцитов, тромболитических средств) может увеличить склонность к кровотечениям. Учитывая слабое ингибирующее действие алпростадил на агрегацию тромбоцитов *in vitro*, следует с осторожностью применять пациентам, которые одновременно принимают антикоагулянты или ингибиторы агрегации тромбоцитов.

Одновременное применение с цефамандолом, цефоперазоном, цефатетаном снижает эффект препарата Вазапостан®.

### **Особенности применения**

Пациентам, которые получают Вазапостан®, следует внимательно следить на протяжении введения каждой дозы.

Особенно пациентам, склонным к сердечной недостаточности по своему возрасту и пациентам с ишемической болезнью сердца следует находиться под наблюдением в стационаре во время и в течение одного дня после прекращения лечения. С осторожностью назначать препарат при легкой или умеренной артериальной гипотензии.

Для предотвращения возникновения симптомов гипергидратации инфузионные объемы не должны превышать 50-100 мл в сутки (введение с помощью устройства для инфузий). Также следует соблюдать рекомендации по длительности инфузии (см. Раздел «Способ применения и дозы»). Следует проводить частый мониторинг параметров сердечно-сосудистой системы пациента (артериального давления и частоты сердечных сокращений), баланса жидкости и в случае необходимости - контроль массы тела, центрального венозного давления и эхокардиографию. Пациента можно выписать из стационара только в случае установления стабильных показателей со стороны сердечно-сосудистой системы.

Такой же тщательный надзор (контроль баланса жидкости и показателей почечной функции) требуется пациентам с периферическими отеками или легкой ( $СКФ \leq 89$  мл / мин /  $1,73 \text{ м}^2$ ) и умеренной ( $СКФ \leq 59$  мл / мин /  $1,73 \text{ м}^2$ ) почечной дисфункцией.

С осторожностью назначать пациентам, находящимся на гемодиализе (лечение проводить в постдиализный период), больным сахарным диабетом I типа, особенно при выраженном поражении сосудов.

Препарат Вазапостан® должны вводить только врачи, имеющие опыт лечения облитерирующих заболеваний периферических артерий, знакомые с современными методами постоянного контроля показателей сердечно-сосудистой системы и имеют для этого соответствующее оборудование. Не следует применять внутривенное струйное (болюсное) введение для применения алпростадилла.

В случае одновременного применения с гипотензивными препаратами, вазодилататорами и антиангинальными препаратами следует проводить тщательный мониторинг показателей сердечно-сосудистой системы (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

С осторожностью следует применять алпростадил пациентам с заболеваниями пищеварительной системы в анамнезе, включая эрозивный гастрит, кишечные кровотечения и язву желудка и / или двенадцатиперстной кишки, или внутримозгового кровоизлияния в анамнезе или другими заболеваниями, сопровождающимися кровотечением (см. Раздел «Противопоказания»).

Рекомендуется осторожность при лечении пациентов, получающих терапию лекарственными средствами, которые могут повысить риск кровотечения, такими как антикоагулянты или ингибиторы агрегации тромбоцитов (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). Следует внимательно наблюдать относительно возникновения признаков и симптомов кровотечения у таких пациентов.

### **Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами**

Алпростадил может вызвать снижение систолического артериального давления, поэтому препарат может умеренно влиять на способность управлять транспортными средствами и другими механизмами, особенно в начале лечения, при повышении дозы, прекращении приема препарата, употреблении алкоголя. Следует сообщить пациентов о необходимости соблюдения осторожности при управлении транспортными средствами и другими механизмами.

### **Применение в период беременности или кормления грудью**

Не использовать женщинам репродуктивного возраста и в период беременности и кормления грудью. При необходимости применения препарата кормление грудью следует прекратить.

Женщинам репродуктивного возраста следует применять эффективные контрацептивные средства для предотвращения беременности во время применения препарата.

Данные доклинических исследований фертильности не свидетельствуют о влиянии препарата на фертильность при применении терапевтических доз лекарственного средства.

### **Способ применения и дозы**

Препарат Вазапостан® вводится только внутривенно или внутриаартериально при условии, что врач имеет опыт работы в ангиологии, знакомый с современными методами постоянного контроля показателей сердечно-сосудистой системы и имеет для этого соответствующее оборудование. Не следует вводить препарат внутривенно струйно (болюсно).

#### *Внутривенная терапия III стадии.*

Введение не рекомендуется для лечения хронических облитерирующих заболеваний периферических артерий IV стадии.

На основании имеющейся информации, если не назначено другое, внутривенную терапию осуществлять по нижеследующей схеме.

Содержание 2 ампул (40 мкг алпростадилла) препарата растворить в 50-250 мл 0,9% раствора натрия хлорида. Полученный раствор вводить в течение 2 часов. Эту дозу применять дважды в сутки. Альтернативно: 1 раз в сутки инфузия в течение 3 часов 3 ампул (60 мкг алпростадилла), содержание которых следует растворить в 50-250 мл 0,9% раствора натрия хлорида.

У пациентов с нарушенной функцией почек (почечная недостаточность при значениях креатинина > 1,5 мг / дл) внутривенное применение препарата следует начинать с 1 ампулы 2 раза в сутки (2 × 20 мкг алпростадилла), каждая инфузия продолжается 2 часа. В зависимости от общей клинической картины дозу можно увеличить до вышеприведенной нормальной дозы в течение 2-3 дней.

Пациентам с почечной недостаточностью и пациентам из группы риска нарушения функции сердца объем инфузии следует ограничить 50-100 мл в сутки и обязательно вводить с помощью устройства для инфузий (см. Раздел «Особенности применения»).

### *Внутриартериальная терапия III и IV стадии.*

На основании имеющейся информации внутриартериальную терапию проводить по нижеследующей схеме.

Содержимое 1 ампулы (20 мкг алпростадилла) растворить в 50 мл 0,9% раствора натрия хлорида.

Объем полученного раствора соответствует содержанию половины ампулы препарата (25 мл раствора содержат 10 мкг алпростадилла), вводить в течение

60-120 минут с помощью устройства для инфузий. При удовлетворительной переносимости дозу можно увеличить до 1 ампулы (20 мкг алпростадилла), особенно при наличии некрозов. Обычно применяется 1 инфузия в сутки.

Если инфузии проводится через введенный катетер, то в зависимости от переносимости препарата и тяжести заболевания рекомендуется доза 0,1-0,6 нг / кг / мин (соответствует содержанию  $\frac{1}{4}$ -1 $\frac{1}{2}$  ампулы препарата); инфузия с применением устройства для инфузий длится 12 часов.

### Особые популяции

Пациенты пожилого возраста, склонны к сердечной недостаточности, и пациенты с ишемической болезнью сердца

Пациентам пожилого возраста, склонным к сердечной недостаточности, и пациентам с ишемической болезнью сердца следует находиться под постоянным контролем (см. Раздел «Особенности применения»).

### *Пациенты с периферическими отеками*

Пациентам с периферическими отеками следует находиться под постоянным контролем (см. Раздел «Особенности применения»).

### *Пациенты с почечной недостаточностью*

Пациентам с легкой (СКФ  $\leq$  89 мл / мин / 1,73 м<sup>2</sup>) и умеренной (СКФ  $\leq$  59 мл / мин / 1,73 м<sup>2</sup>) почечной недостаточностью следует находиться под постоянным пристальным контролем (например контроль баланса жидкости и лабораторный контроль функции почек ) (см. раздел «Особенности применения»).

### *Женщины репродуктивного возраста*

Женщинам репродуктивного возраста следует применять эффективные контрацептивные средства во время применения препарата (см. Разделы «Особенности применения» и «Применение в период беременности или

кормления грудью»).

### *Продолжительность введения*

После трехнедельного курса лечения нужно рассмотреть вопрос о целесообразности дальнейшего применения препарата. В случае отсутствия у пациента терапевтического эффекта лечение следует прекратить. Курс лечения не должен превышать 4 недель.

### *Введение*

Раствор необходимо готовить непосредственно перед инфузией. Раствор, приготовленный больше 12 часов том, вводить нельзя.

Ампула не требует дальнейшего надпиливания: место распила находится под голубой точкой.

Содержимое ампулы - сухой белый порошок, образует твердый слой толщиной 3 мм. На этом слое могут быть небольшие трещины и крошки. При повреждении ампулы обычно сухое вещество становится влажной и клейкой и очень теряет в объеме. В таком случае препарат применять нельзя.

Сухое вещество растворяется сразу же после добавления 0,9% раствора натрия хлорида. После растворения раствор сначала может стать немного мутным, что объясняется образованием воздушных пузырьков. За короткое время пузырьки исчезают, и раствор становится прозрачным.

Химическая и физическая стабильность препарата при применении сохраняется в течение 24 часов при температуре от 21 ° C до 24 ° C. С микробиологической точки зрения препарат следует использовать немедленно. Если препарат не использовали немедленно, за продолжительность и условия хранения несет ответственность пользователь. Обычно препарат нельзя хранить более 24 часов при температуре от 2 ° до 8 ° C, за исключением случаев, когда разведение проведения в контролируемых и утвержденных асептических условиях.

### **Дети**

Не применять детям.

### **Передозировка**

*Симптомы.*



Передозировка препарата может привести к снижению артериального давления и тахикардии вследствие эффекта вазодилатации. Другие возможные симптомы: вазовагусные синкопе с бледностью, повышенное потоотделение, тошнота, рвота, ишемия миокарда, сердечная недостаточность. Возможны местные реакции: боль, отек и покраснение конечности, в которую проводится инфузия, проявления гиперчувствительности.

*Лечение* симптоматическое. Специфического антидота нет. В случае передозировки следует уменьшить или немедленно прекратить введение инфузии. При снижении артериального давления прежде всего нужно положить пациента на спину, приподняв нижние конечности. Если симптомы не исчезают, следует проверить / контролировать параметры сердечно-сосудистой системы. В случае необходимости можно применять лекарственные средства, стабилизирующие циркуляцию крови (например симпатомиметики). При тяжелых симптомов со стороны сердечно-сосудистой системы (например ишемия миокарда, сердечная недостаточность) инфузию следует немедленно прекратить.

## **Побочные реакции**

*Побочные явления классифицированы по частоте следующим образом:* очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$ ,  $<1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$ ,  $<1/100$ ), редко ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $<1/1000$ ), очень редко ( $<1/10\ 000$ ), неизвестно частота (не может быть оценена по имеющимся данным).

*Со стороны крови и лимфатической системы:* редко - тромбоцитопения, лейкопения, лейкоцитоз, анемия.

*Со стороны нервной системы:* часто - головная боль, парестезии конечности, на которой проводилась манипуляция; нечасто - спутанность сознания; редко - церебральные судороги неизвестна частота - инсульт.

*Со стороны сердечно-сосудистой системы:* нечасто - снижение артериального давления, тахикардия, стенокардия редко - аритмии, сердечная недостаточность со случаями острого отека легких, что может привести к общей сердечной недостаточности неизвестна частота - инфаркт миокарда, геморрагии.

*Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:* редко - отек легких; неизвестна частота - одышка.

*Со стороны желудочно-кишечного тракта:* редко - желудочно-кишечные заболевания, включая диарею, тошноту, рвоту и ускорение кишечной перистальтики (диарея, тошнота, рвота), что является свойством аллпростадила;

неизвестна частота - гастроинтестинальные геморрагии.

*Со стороны пищеварительной системы:* редко - повышение уровня печеночных ферментов.

*Исследования:* нечасто - повышение функциональных показателей печени (трансаминаз), повышение температуры, изменения показателя СРБ (С-реактивного белка), после завершения лечения происходит быстрая нормализация.

*Со стороны кожи и подкожной клетчатки:* часто - покраснение, отек, приливы.

Общие нарушения и реакции в месте введения препарата: часто - боль, эритема или отек конечности, в которую вводили инфузии; часто - подобные симптомы при внутривенном введении, дополнительно - покраснение вен в месте введения инфузии; после внутриартериального введения - ощущение потепления, ощущение припухлости, отек в месте введения, парестезии; нечасто - повышенная потливость, озноб, лихорадка, после введения - ощущение потепления, ощущение припухлости, отек в месте введения, парестезии; неизвестна частота - флебит в месте введения, тромбоз в месте введения катетера, местные кровотечения.

*Со стороны иммунной системы:* нечасто - аллергические реакции (кожные реакции гиперчувствительности, включая сыпь, ощущение отека, дискомфорта в суставах, фебрильную реакцию, потливость, озноб) очень редко - анафилактические или анафилактоидные реакции.

*Со стороны опорно-двигательной системы и соединительной ткани:* нечасто - суставные симптомы, включая боль очень редко - обратимый гиперостоз длинных трубчатых костей после применения препарата более 4 недель.

Неизвестная частота - ортостатическая гипотензия, повышенная утомляемость.

#### Отчетность по побочным реакциям

Отчетность в отношении подозреваемых побочных реакций после утверждения лекарственного средства важна. Это позволяет продолжать мониторинг баланса польза / риск лекарственного средства. Медицинских работников просят сообщать о любых подозреваемых побочных реакциях через национальную систему отчетности.

#### **Срок годности**

4 года.

**Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 25 ° в недоступном для детей месте.

**Упаковка**

По 10 ампул в картонной коробке.

**Категория отпуска**

По рецепту.

**Производитель**

Эйсика Фармасьютикалз ГмбХ, Германия.

**Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

Альфред-Нобель-штр. 10 40789 Монхайм на Рейне, Германия.

**Источник инструкции**

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).