

TƏSDİQ EDİLMİŞDİR
Azərbaycan Respublikası
Səhiyyə Nazirliyi
Farmakoloji və Farmakopeya
Ekspert Şurasının sədri

_____ E.M.Ağayev

“_22_”_oktyabr_2019-cu il

Dərman vasitəsinin istifadəsi üzrə təlimat (xəstələr üçün)

VAZOSTENON 20 mq/ml infuziya məhlulu hazırlamaq üçün konsentrat
VASOSTENON

Beynəlxalq patentləşdirilməmiş adı: Alprostadil

Tərkibi

Təsiredici maddə: infuziya məhlulu hazırlamaq üçün konsentratın 1 ml-də (1 ampulda) 20 mq alprostadil vardır.

Köməkçi maddə: susuz etanol

Təsviri

Rəngsiz şəffaf məhluldur.

Farmakoterapevtik qrupu: Ürək xəstəliklərinin müalicəsində istifadə olunan preparatlar. Prostaqlandinlər.

ATC kodu: C01EA01.

Farmakoloji xüsusiyyətləri

Farmakodinamikası

Alprostadil-prostaqlandin E₁-in (PGE₁) sintetik analoqudur. PGE₁ məməlilərin əksər toxumalarında olan dihomö-qamma-linolen turşusunun təbii metabolitidir. Alprostadilin əsas fizioloji effektlərinə vazodilatasiya, trombositlərin aqreqasiyasının inhibə olunması, mədə şirəsi sekresiyasının inhibə olunması, bağırsağ və uşaqlığın saya əzələlərinin stimulyasiyası daxildir. Hesab edilir ki, alprostadil (PGE₁) damarların saya əzələ hüceyrələri, adrenergik innervasiya və tsiklik AMF sintezi vasitəsilə qan damarlarına təsir edir. Alprostadilin işemiya ocaqlarında neytrofil-aktivləşmiş sərbəst radikal yaranmasının və lizosomal fermentlərin azad olmasının qarşısını alması xüsusi əhəmiyyət kəsb edir. Alprostadil saya əzələlərə təsir göstərərək ümumi periferik damar müqavimətini azaldır və bu da toxumaların qanla təchizatını yaxşılaşdırır. Həmçinin alprostadil eritrositlərin elastikliyinə artırır, trombositlərin aqreqasiyasını, neytrofil leykositlərin damar divarlarına adheziyasını tormozlayır və fibrinolitik sistemin aktivliyinin yüksəlməsinə şərait yaradır, nəticədə mikrosirkulyasiya yaxşılaşır.

Farmakokinetikası

Absorbsiyası

Venadaxilinə və ya arteriya daxilinə yeridildiyi üçün alprostadilin biotransformasiyası 100% təşkil edir.

Paylanması

PGE₁ sürətlə metabolizmə uğrayır və MSS istisna olmaqla bütün orqanizmə paylanır.

Biotransformasiyası

Alprostadil sürətlə metabolizmə uğradığı üçün, uzun müddət ərzində yeridilməlidir. Yarımçıxarılma müddəti 1 dəqiqədən azdır, 80%-i ilk dəfə ağciyər qan dövranından keçdikdən sonra metabolizmə uğrayır.

Eliminasiyası

Əsas metabolitləri PGE₁ əsasən böyrəklər vasitəsilə olmaqla, qəbul edildikdən sonra 24 saat ərzində tam xaric olur. Alprostadil sidikdə dəyişilməmiş şəkildə müşahidə edilmir. Alprostadilin və ya onun metabolitlərinin toxumalarda toplanması barədə sübut yoxdur.

Kliniki tədqiqatlar göstərmişdir ki, yarımçıxarılma müddətinin qısa olmasına baxmayaraq, alprostadil və onun metabolitlərinin təsiri infuziya bitdikdən 1-2 saat sonra davam edir. Hesab edilir ki, alprostadilin belə davamlı effektinin səbəbi onun mediator və hormonların sintezi və tənzimlənməsinə, həmçinin aterosenez mexanizmlərinə təsiridir. Alprostadilin təsiri nəticəsində qlikozaminqlikan və kollagen sintezi azalır, qaraciyərdə xolesterin metabolizminin intensivliyi artır, bu da qanda yüksək sıxlıqlı antiaterogen lipoproteinlərin konsentrasiyasının artması ilə müşayiət olunur. PGE₁-nin təsirindən qan damarlarının sayı əzələ hüceyrələrinin mitotik aktivliyi və hüceyrə proliferasiyası azalır.

İstifadəsinə göstərişlər

Aşağı ətrafların kritik işemiyasının III və IV mərhələsi (Fonteyn təsnifatına görə), angiografik üsulla sübut olunmuş arteriya zədələnməsi səbəbi ilə rekonstruktiv cərrahi müdaxilə göstəriş olmayan hallarda.

Rekonstruktiv cərrahi əməliyyatlarla kombinasiyada (əməliyyat zamanı və əməliyyatdan sonra). Ayaq və ya əl barmaqlarının nekrotik zədələnmələri şəklində trofik pozğunluqlarla müşayiət olunan Reyno sindromu.

Əks göstərişlər

Vazostenon, yalnız gözlənilən effekt pasiyentin yanaşı xəstəliyinə zərərli təsirdən yüksək olduğu halda təyin edilə bilər.

Vazostenonu aşağıdakı hallarda istifadə etmək olmaz:

- alprostadilə və ya preparatın tərkibindəki digər maddələrə qarşı yüksək həssaslıq
- Nyu-York Kardioloqlar Assosiasiyasının (NYHA) funksional klassifikasiyasına əsasən III və IV sinif ürək çatışmazlığı
- ürək ritminin hemodinamik əhəmiyyətli pozğunluqları
- terapevtik kompensasiya olunmayan ürəyin işemik xəstəliyi, ürək ritmi pozğunluqları, ürək çatışmazlığı
- keçirilmiş miokard infarktı və ya insultdan sonra 6 ay ərzində
- hipotenziyanın kəskin forması
- mitral və ya aortal qapağın stenozu və/və ya çatışmazlığı
- ürək çatışmazlığı olan pasiyentlərdə rentgenoloji və ya kliniki göztəricilərə görə kəskin ağciyər ödemi və ya anamnezində ağciyər ödemi
- ağciyərlərin xroniki obstruktiv xəstəliyi (AXOX) və ya ağciyər venooklyuziya xəstəliyi (AVOX)
- ağciyərlərdə infiltrat
- böyrək funksiyalarının pozğunluqları (oliqoanuriya)
- kəskin qaraciyər çatışmazlığı (transaminazaların və ya qamma-qlütamiltransferazanın (QQT)) artması və ya qaraciyərin ağır zədələnmələri (anamnezdə)
- qanaxmalara meyillilik, məsələn, mədənin və ya 12 barmaq bağırsağın xora xəstəliyi zamanı, çoxsaylı travmalar zamanı
- hamiləlik və laktasiya dövrü; hamiləliyi planlaşdıran qadınlar;
- uşaqlar və yeniyetmələr

-infuziyon müalicəyə ümumi əks göstərişlər (məsələn, ürək çatışmazlığı, ağciyər ödemi və ya baş beynin ödemi, orqanizmdə suyun artması).

Xüsusi göstərişlər və ehtiyat tədbirləri

Dərman preparatı dozanın 99,5%-i həcmində etanol (alkohol), yəni 786 mq (15,9 ml pivə və ya 6,7 ml şəraba uyğundur) ehtiva edir. Preparat alkoqolizmdən əziyyət çəkən şəxslər üçün təhlükəlidir. Risk qruplarına aid olan pasiyentlərin (qaraciyər xəstəlikləri, epilepsiya) müalicəsi zamanı bu faktı nəzərə almaq lazımdır.

Preparatla müalicəni yalnız kifayət qədər təcrübəsi olan, ixtisaslaşmış və fasiləsiz olaraq pasiyentin ürək-damar sisteminin vəziyyətinə nəzarət edə bilən həkimlər həyata keçirə bilər. Vasostenon-u bolyus inyeksiya şəklində istifadə etmək olmaz. Xroniki xəstəliyin IV mərhələsində venadaxili yeridilmə məsləhət görülmür.

Hər dəfə preparatı istifadə etdikdən sonra pasiyenti diqqətlə müayinə etmək lazımdır. Risk qrupuna aid olan pasiyentlərin vəziyyətinin monitorinqi xüsusilə vacibdir.

Yaşla əlaqəli ürək-damar sistemi xəstəlikləri, ürəyin işemik xəstəliyi yaxud periferik ödemlər və böyrək çatışmazlığından əziyyət çəkən pasiyentlər müalicə proseduru keçirilən gün və sonrakı gün stasionarda olmalıdırlar. Hiperhidratasiyadan qaçınmaq üçün yeridilən infuziyon məhlulunun həcmi sutkada 50-100 ml-dən artıq olmamalıdır. Göstərilən xəstəlikləri olan pasiyentlərdə ürək-damar sisteminin vəziyyətini nəzarətdə saxlamaq lazımdır (arterial təzyiq, ürək yığılmalarının tezliyi, maye balansı). İmkan daxilində bədən çəkisi və mərkəzi venoz təzyiq yoxlanılmalı, exokardioqrafiya edilməlidir. Böyrək zədələnmələri olan pasiyentlərdə böyrəklərin fəaliyyətinə nəzarət etmək lazımdır. Pasient stasionardan çıxmadan öncə həkim pasiyentin ürək-damar sistemi fəaliyyətinin göstəricilərinin stabil olmasından əmin olmalıdır.

Digər dərman vasitələri ilə qarşılıqlı təsiri

Vasostenon hipotenziv preparatların, vazodilatatorların və antianginal preparatların təsirini gücləndirə bilər. Göstərilən preparat qruplarından istifadə edən və infuziyon Vasostenon qəbul edən pasiyentlər risk qrupuna aid edilir. Bu halda EKQ vasitəsilə həmin pasiyentlərin ürək-damar sisteminin vəziyyətini müayinə etmək, arterial təzyiqə və ürək yığılmalarının tezliyinə nəzarət etmək lazımdır.

Antikoagulyantlarla və ya trombositlərin aqreqasiyasının inhibitorları ilə yanaşı istifadə zamanı Vasostenon sinergik təsir göstərir, beləliklə qanaxma ehtimalı yüksəlir.

Reproduktivlik, hamiləlik və laktasiya dövründə istifadəsi

Hamilələrə, hamiləliyi planlaşdıran qadınlara və südverən analara preparatın istifadəsi əks göstərişdir. Reproduktiv yaşda olan qadınlar preparatla müalicə zamanı effektiv kontraseptiv vasitələrdən istifadə etməlidirlər. Reproduktivliyə təsiri öyrənmə preklirik tədqiqatlar göstərmişdir ki, alprostadil məsləhət görülmə klinik dozalarda reproduktivliyə təsir etmir.

Nəqliyyat vasitələrini və digər potensial təhlükəli mexanizmləri idarəetmə qabiliyyətinə təsiri

Alprostadil sistolik arterial təzyiqi azaldır və beləliklə nəqliyyat vasitəsini və digər təhlükəli mexanizmləri idarəetmə qabiliyyətinə nisbətən təsir göstərir. Müalicə müddətində pasiyentlərə nəqliyyat və mexanizmləri idarə edərkən xüsusilə diqqətli olmaları haqda əvvəlcədən xəbərdarlıq edilməli və məlumat verilməlidir.

İstifadə qaydası və dozası

Konsentrat 0,9%-li izotonik natrium xlorid məhlulunda həll edilir və vena daxilinə yaxud arteriyaya infuzion şəkildə yeridilir.

Prosedurun həyata keçirilməsi üçün avtomatik şpris və ya infuziyon pompa, həmçinin steril infuziyon kateterdən istifadə etmək məsləhət görülmür. Dozalanma sxemində sutkalıq dozalar,

həmçinin 70 kq çəkisi olan və böyrək funksiyaları normal olan pasiyentlər üçün hər kq çəkiyə görə hesablanmış dəqiqəlik (kq/dəq) dozalar göstərilmişdir.

Arteriyadaxili yeridilmə

Qısamüddətli infuziya hallarında arteriyadaxili yeridilmə zamanı əlavə təsirlərin meydana çıxma riski daha yüksəkdir. Təhlükəsizlik baxımından arteriyadaxili yeridilməni aşağı dozadan başlayaraq, ehtiyac olduqda və əlavə təsirlər olmadığı halda dozaları artırırılar. Tromboemboliya ağırlaşmalarının profilaktikası məqsədi ilə sutkalıq 1500 vahid-heparin yeritmək məsləhət görülür.

- a) *12 saat ərzində arteriyadaxili yeridilmə.* Sutkalıq doza: 5-30 mkq; çəkiyə görə məsləhət görülən dəqiqəlik doza: 0,1-0,6 nq/kq/dəq.
Sutkalıq doza (5-30 mkq) seçildikdə preparatı 50 ml 0,9%-li izotonik natrium xlorid məhlulunda həll etmək və avtomatik şprisnin köməyi ilə 12 saat ərzində yeritmək lazımdır.
- b) *1-2 saat ərzində arteriyadaxili yeridilmə.* Sutkalıq doza: 10-20 mkq; hər kq çəkiyə görə hesablanan dəqiqəlik məsləhət görülən doza: 10mkq doza üçün-1,2 nq/kq/dəq; 20 mkq doza üçün-2,4 nq/kq/dəq.
- v) *Əməliyyat zamanı arteriyadaxili yeridilmə.* Rekonstruktiv cərrahi əməliyyat zamanı periferik qan dövranı hovuzuna 50 ml 0,9%-li izotonik natrium xlorid məhlulunda həll edilmiş 5-40 mkq preparat yeridilir.

Venadaxili yeridilmə:

Xəstəliyin 4-cü mərhələsində venadaxili yeridilmə məsləhət görülür. Sutkalıq doza: gündə 2 dəfə 40 mkq və ya gündə 1 dəfə 60 mkq alprostadil. Hər kq çəkiyə görə məsləhət görülən dəqiqəlik doza: 4,7 nq/kq/dəq.

40 mkq alprostadili 50-250 ml 0,9%-li izotonik natrium xlorid məhlulunda həll edib, səhər və axşam 2 saat ərzində venadaxilinə yeritmək lazımdır.

60 mkq alprostadili 50-250 ml 0,9%-li izotonik natrium xlorid məhlulunda həll edib, gündə 1 dəfə 3 saat ərzində venadaxilinə yeritmək lazımdır.

Müalicə kursu

Alprostadillə 3 həftəlik müalicə kursunu bitirdikdən sonra kliniki göstəricilərə əsasən terapiyanı davam edib etməmək haqda qərar qəbul etmək vacbdir. Göstərilən vaxtda müsbət effekt əldə olunmadığı halda preparatın istifadəsini dayandırmaq lazımdır. Müalicə kursunun müddəti 4 həftədən çox olmamalıdır.

Əhalinin xüsusi qrupları

Böyrək funksiyalarının pozğunluqları olan pasiyentlər

Böyrək funksiyalarının zəifləməsi zamanı (qanda kreatinin göstəriciləri müəyyən edilmiş normadan yüksək olur: kişilərdə kreatinin >97 $\mu\text{mol/l}$, qadınlarda kreatinin >80 $\mu\text{mol/l}$; qanda kreatinin klirensi <90 ml/dəq) başlanğıc dozanı 2 dəfə azaltmaq lazımdır. Pasiyentin kliniki vəziyyətinin nəticələrinə əsasən 2-3 gün ərzində dozanı böyrək funksiyaları normal olan pasiyentlər üçün müəyyən edilən dozaya qədər artırmaq olar.

Məsələn, böyrək funksiyaları zəifləmiş xəstələrə venadaxili yeridilən başlanğıc doza 20 mkq (1,0 ml) sutkada 2 dəfə təşkil edir (dozanı 2 saat ərzində yeritmək lazımdır). Ürək və ya böyrək çatışmazlığı olan pasiyentlərdə yeridilən infuziyon məhlulun həcmi gündə 50-100 ml-dən yuxarı olmamalıdır. Məhlulu yeritmək üçün infuziyon nasosdan istifadə edilməlidir.

Qaraciyər funksiyalarının pozğunluqları olan pasiyentlər

Qaraciyərin ağır zədələnmələri və ya kəskin qaraciyər çatışmazlığı olan pasiyentlərdə preparatdan istifadə etmək olmaz.

Uşaqlar

Alprostadili uşaqlarda və 18 yaşından kiçik yeniyetmələrdə istifadə etmək olmaz.

Yaşlı şəxslər (65 yaşından yuxarı)

Yaşı 65-dən yuxarı olan şəxslərdə müalicə ümumi qəbul sxemi ilə aparılır.

Əlavə təsirləri

Mümkün əlavə təsirlər orqan sistemlərinə və yaranma tezliyinə görə aşağıda siniflənmişdir:

Çox tez-tez	$\geq 1/10$
Tez-tez	$\geq 1/100 - < 1/10$
Bəzən	$\geq 1/1000 - < 1/100$
Nadir hallarda	$\geq 1/10000 - < 1/1000$
Çox nadir hallarda	$< 1/10000$
Tezliyi məlum olmayan	əldə olan məlumatlara görə dəyərləndirilməsi mümkün olmayan

MedDRA sistem-orqan klassifikasiyası	Tezlik	Əlavə təsirlər
<i>Sinir sisteminin pozğunluqları</i>	Tez-tez	Baş ağrısı
	Nadir hallarda	Şüurun itməsi, mərkəzi mənşəli qıcolmalar
	Tezliyi məlum olmayan	İnsult
<i>Maddələr mübadiləsi və qidalanma pozğunluqları</i>	Bəzən	Mədə-bağırsaq traktı pozğunluqları (ishal, ürəkbulanma, qusma)
	Tezliyi məlum olmayan	Mədə-bağırsaq qanaxmaları
<i>Ürək-damar sisteminin pozğunluqları</i>	Bəzən	Arterial təzyiqin enməsi, taxikardiya, stenokardiya
	Nadir hallarda	Aritmiya, ürəyin dekompensasiyasına səbəb ola bilən biventrikulyar ürək çatışmazlığı
	Tezliyi məlum olmayan	Miokard infarktı
<i>Qaraciyər və öd yollarının pozğunluqları</i>	Nadir hallarda	Qaraciyərin fermentativ pozğunluqları
<i>Tənəffüs sistemi, döş qəfəsi və divararalığı orqanlarının pozğunluqları</i>	Nadir hallarda	Ağciyər ödemi
	Tezliyi məlum olmayan	Dispnoe
<i>Qan və limfa sisteminin pozğunluqları</i>	Nadir hallarda	Trombositopeniya, leykopeniya, leykositoz
<i>Laborator və instrumental göstəricilər</i>	Bəzən	Qaraciyər fermentlərinin aktivliyinin artması (transaminazalar); Qanda C-reaktiv zülalın səviyyəsinin dəyişməsi (müalicə dayandırıldıqdan sonra ilkin səviyyəyə qədər normallaşır)
<i>Dəri və dərialtı toxuma pozğunluqları</i>	Tez-tez	Qızartı, ödem, istilik hissi
<i>Ümumi pozğunluqlar və inyeksiya yerində baş verən pozğunluqlar</i>	Tez-tez	Ağrı Arteriyadaxili yeridilmədən sonra: istilik hissi, sıxılma hissi, yerli ödem, paresteziya. Bu təsirlər əhəmiyyətli dərəcədə geridönəndir və onların intensivliyi dozanın azaldılması ilə zəifləyir.
	Bəzən	Tərləmə, titrəmə, qızdırma Venadaxili yeridilmədən sonra: istilik hissi, sıxılma hissi, iynənin yeridildiyi nahiyədə yerli ödem, vena boyu qızartı, paresteziya.

		Bu təsirlər əhəmiyyətli dərəcədə geridönəndir və onların intensivliyi dozanın azaldılması ilə zəifləyir.
	Tezliyi məlum olmayan	İynənin yeridildiyi yerdə venanın iltihabı, kateter yeridildiyi yerdə tromboz, yerli qanaxma.
MedDRA sistem-orqan təsnifatı	Tezlik	Əlavə təsirlər
İmmun sistemin pozğunluqları	Bəzən	Allergik reaksiyalar (səpgi, qaşınma kimi dərinin hiperhəssaslıq reaksiyaları, oynaqlarda ağrı, qızdırma, tərləmə, titrəmə)
	Çox nadir hallarda	Anafilaktik və ya anafilaktoid reaksiyalar
<i>Skelet-əzələ sisteminin və birləşdirici toxumanın pozğunluqları</i>	Bəzən	Oynaqlarda ağrı
	Çox nadir hallarda	Müalicədən 2-4 həftə sonra uzun sümüklərdə toxumanın geridönən qalınlaşması

Arteriyadaxili və venadaxili yeridilmə zamanı müvafiq ətraflarda ağrı, qızartı və ödem ola bilər. Bu əlavə təsirlər alprostadilin qan damarlarına təsiri ilə əlaqəlidir və dozanın azaldılması və ya yeridilmə zamanının uzadılması halında aradan qalxır. Venadaxili yeridilmə zamanı flebit yarana bilər. Flebitin səbəbi venaya yerləşdirilmiş kateter ola bilər. Belə halda kateteri çıxarmaq və infuziyon yeridilmə üçün zədələnməmiş venadan istifadə etmək lazımdır. İynənin damardan çıxarılması zamanı punksiya yerində hematoma və qanaxma əmələ gələ bilər. Dəridə qızartı adətən arteriyadaxili yeridilmə zamanı yaranır.

Preparatın yeridilməsi bitdikdən sonra əlavə təsirlər tez keçir. Bədən temperaturu yüksəlsə və ya arterial təzyiq düşərsə infuziyon yeridilmə sürətini azaltmaq lazımdır.

Doza həddinin aşılması

Doza həddinin aşılması zamanı vazodilatator təsir səbəbindən arterial təzyiq kəskin enə bilər və reflektor taxikardiya meydana çıxa bilər.

Vazotonusun artması ilə əlaqəli digər simptomlara şüurun itməsini, dəri örtüyünün solğunlaşmasını, tərləməni, ürəkbulanmanı və qusmanı aid etmək olar.

Yerli simptomlar meydana çıxa bilər: ağrı, ödem, dəlinmiş vena boyu qızartı.

Doza həddinin aşılması simptomları meydana çıxarsa preparatın dozasını azaltmaq və ya infuziyasının yeridilməsini dayandırmaq lazımdır (bundan sonra, adətən simptomlar keçir). 2-4 saat ərzində pasiyentin vəziyyətinə diqqətlə nəzarət edilməlidir. Ehtiyac olarsa simptomatik müalicə aparılır, lakin adətən buna ehtiyac olmur, çünki alprostadil tez metabolizmə uğrayır. Prekliniki tədqiqatlar nəticəsində $DL_{50}=12$ mq/kg müəyyən edilmişdir və bu böyüklər üçün məsləhət görülən (60 mkq) dozadan 12 000 dəfə çoxdur.

Buraxılış forması

1 ml-lik 5, 10, və ya 20şüşə ampul konturlu-yuvalı qablaşdırmada. 1 (1x5), 2 (2x5) və ya 4 (4x5) konturlu-yuvalı qablaşdırma içlik vərəqə ilə birlikdə karton qutuya qablaşdırılır.

Saxlanma şəraiti

Orijinal qablaşdırmada soyuducuda ($2^{\circ}C-8^{\circ}C$), işıqdan qorunan yerdə saxlanmalıdır.

(Hazırlanmış məhlulun saxlanılma şərtləri üçün bax. Yararlılıq müddəti bölümü)

Uşaqların əli çatmayan yerdə saxlamaq lazımdır.

Yararlılıq müddəti

Bağlı qablaşdırmada: 2 il

İnfuziya üçün məhlul hazırlandıqdan sonra:

20⁰C-dən aşağı temperaturda, qaranlıq yerdə 12 saat ərzində saxlandığı halda preparatın istifadəsi zamanı fiziki-kimyəvi stabilliyi sübut edilmişdir. Əgər həll edilmə metodu mikrob kontaminasiyası riskini istisna etmirsə, o zaman preparatı dərhal istifadə etmək lazımdır. Əgər preparat hazırlandıqdan sonra dərhal istifadə edilmirsə, o zaman saxlanma müddəti və şəraitinə görə məhlulu hazırlayan personal cavabdehdir.

Yararlılıq müddəti bitdikdən sonra istifadə etmək olmaz.

Apteklərdən buraxılış şərti

Resept əsasında buraxılır.

İstehsalçı

Kevelt SC,
Teadusparqi 3/1
12618 Tallin
Estoniya.

Qeydiyyat vəsiqəsinin sahibi

Kevelt SC
Teadusparqi 3/1
12618 Tallin
Estoniya.