ИНСТРУКЦИЯ
(информация для специалистов)
по медицинскому применению лекарственного препарата
ИЛОМЕДИН / ILOMEDIN®

Регистрационный номер:

Торговое название
Иломедин

Международное непатентованное название
Илопрост

Лекарственная форма
Концентрат для приготовления раствора для инфузий

Состав
1 мл водного раствора содержит 27 мкг илопроста трометамола (что эквивалентно 20 мкг илопроста).
2,5 мл водного раствора содержит 67 мкг илопроста трометамола (что эквивалентно 50 мкг илопроста).
Вспомогательные вещества: трометамол, этанол 96%, натрия хлорид, хлористоводородная кислота 1М, вода для инъекций.

Описание
Прозрачный, бесцветный или почти бесцветный раствор.

Фармакотерапевтическая группа
Антиагрегантное средство.

Код АТХ
B01AC11

Фармакологические свойства
Фармакодинамика
Илопрост является синтетическим аналогом простациклина, ингибирует агрегацию, адгезию и реакцию высвобождения тромбоцитов; расширяет артериолы и венулы; повышает плотность капилляров (восстанавливает нарушенную микроциркуляцию при помощи индукции вазодилятации, торможения активации тромбоцитов, восстановления и защиты эндотелия, активации эндогенного фибринолиза и корректировки дисбаланса в системе цитокинов) и снижает повышенную сосудистую проницаемость, обусловленную медиаторами, такими как серотонин или гистамин, в системе микроциркуляции; активирует эндогенный фибринолиз; проявляет противовоспалительный эффект: подавляет адгезию и миграцию лейкоцитов после повреждения эндотелия, а также накопление лейкоцитов в поврежденной ткани, уменьшает выработку фактора некроза опухоли (ФНО альфа).

Фармакокинетика

- Распределение

Равновесная концентрация в плазме крови достигается очень быстро, через 10—20 минут после начала внутривенной инфузии. Время ее достижения линейно зависит от скорости инфузии, при скорости инфузии 3 нг/кг/мин достигается концентрация, приблизительно равная 135 ± 24 пг/мл. После окончания инфузии концентрация илопроста в плазме очень быстро снижается (это обусловлено очень высокой интенсивностью его метаболизма). Метаболический клиренс составляет примерно 20 ± 5 мл/кг/мин. Период полувыведения из плазмы крови в терминальной фазе распределения составляет около 0,5 часа. Через два часа после прекращения инфузии содержание лекарственного вещества составляет менее 10% от равновесной концентрации. Связь с альбуминами плазмы крови составляет 60%.

- Метаболизм и элиминация

Илопрост метаболизируется, главным образом, путем β-окисления боковой карбоксильной цепи. В неизменённом виде вещество из организма не выделяется. Главный метаболит — тетранорилопрост, обнаруживается в моче в свободном виде и в четырех конъюгированных формах диастереоизомеров. Как показали эксперименты на животных, тетранорилопрост фармакологически неактивен. Результаты исследований in vitro указывают на сходный характер метаболизма илопроста в легких после внутривенного введения или вдыхания.

- Выведение

Выведение илопроста после внутривенной инфузии у субъектов с нормальной функцией почек и печени в большинстве случаев характеризуется двухфазным профилем со средними периодами полувыведения продолжительностью, соответственно, 3-5 минут и 15-30 минут. Общий клиренс илопроста равен приблизительно 20 мл/кг/мин, указывая на то, что метаболизм илопроста происходит частично вне печени.

Было проведено исследование баланса массы с использованием илопроста, меченного ^{3}H, у здоровых субъектов. После внутривенной инфузии выведение общей радиоактивности составило 81%, при этом 68% было выведено с мочой, а 12% - с фекалиями. Элиминация метаболитов из плазмы и выведение их с мочой имеют двухфазный характер, причем время полувыведения из плазмы составляет в первую фазу около 2 часов, во вторую — около 5 часов, а для мочи - соответственно 2 и 18 часов.

При почечной недостаточности

В исследовании с использованием внутривенных инфузий илопроста было показано, что у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, периодически получающих лечение диализом, клиренс значительно ниже (средний клиренс = 5 ± 2 мл/мин/кг), чем у пациентов с почечной недостаточностью, которые не получают лечение диализом (средний клиренс = 18 ± 2 мл/мин/кг).

При дисфункции печени

Поскольку илопрост интенсивно метаболизируется в печени, изменения печеночной функции влияют на концентрацию препарата в плазме крови. Результаты исследования с внутривенным введением препарата включали данные 8 пациентов, страдающих циррозом печени. Средний клиренс илопроста составил по расчетам 10 мл/мин/кг.

Возраст и пол:

Фармакокинетика илопроста не зависит от возраста и пола больного.

Показания

- Облитерирующий тромбангиит (болезнь Бюргера) на поздних стадиях при критической ишемии конечностей в случаях отсутствия показаний к реваскуляризации.
- Тяжелые формы окклюзионного заболевания периферических артерий, особенно в случаях риска ампутации и при невозможности хирургической операции на сосудах или ангиопластики.
- Тяжелый синдром Рейно, ведущий к инвалидизации, не поддающийся терапии другими лекарственными средствами.

Противопоказания

- Беременность, период лактации
- Повышенная чувствительность к илопросту или другим компонентам препарата
- Патологические состояния, при которых действие илопроста на тромбоциты может повысить риск кровотечения (например, язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, травма, внутричерепное кровотечение).
- Тяжелая ишемическая болезнь сердца или нестабильная стенокардия; инфаркт миокарда в течение последних 6 месяцев; острая сердечная недостаточность или хроническая застойная сердечная недостаточность II—IV стадии (по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации); тяжелые нарушения ритма сердечных сокращений.
- Подозрение на застойные явления в малом круге кровообращения.

С осторожностью

У пациентов с нарушением мозгового кровообращения за последние 3 месяца (например, преходящее ишемическое нарушение, инсульт). Такие пациенты нуждаются в тщательной оценке соотношения пользы и риска лечения (см. также «Противопоказания»: риск кровотечения, например, внутричерепного кровотечения).

При почечной недостаточности, требующей диализа, и при циррозе печени выведение илопроста снижается (см. Способ применения и дозы).

Необходимо принять меры против дальнейшего снижения АД у пациентов с исходно (до начала терапии Иломедином) низкими цифрами АД; пациенты с тяжелыми заболеваниями сердца должны находиться под тщательным мониторным контролем.

Следует учитывать возможность развития ортостатической гипотензии при переходе пациентов из горизонтального положения в вертикальное после окончания введения Иломедином.

Применение во время беременности и кормления грудью

Иломедин не следует назначать женщинам в период беременности и лактации. Данные о применении илопроста у беременных женщин отсутствуют.

Согласно доклиническим исследованиям илопрост оказывает токсическое действие на плод у крыс, но не у кроликов и обезьян.

Так как потенциальный риск терапевтического применения илопроста при беременности не известен, при лечении илопростом женщины фертильного возраста должны использовать надежные средства контрацепции.

В настоящее время отсутствуют сведения о проникновении илопроста в грудное молоко у человека, однако, поскольку есть сведения о том, что илопрост может в небольшом количестве проникать в молоко у крыс, его не следует вводить кормящим матерям.

Применение у детей
В настоящее время имеются лишь единичные отчеты о применении данного препарата у детей и подростков.

Способ применения и дозы
Длительность лечения - до 4 недель.
Иломедин должен применяться только в условиях тщательного мониторного контроля в больницах или амбулаторных учреждениях, располагающими соответствующими техническими возможностями.
Перед началом лечения у женщин следует исключить беременность.
Иломедин должен применяться только после разведения.
Раствор должен быть свежеприготовленным.
Содержимое ампулы и растворитель должны быть тщательно перемешаны.
Разведение
Необходимо строго соблюдать метод разведения в зависимости от способа введения раствора.
При использовании инфузомата (инфузионный насос)
Содержимое ампулы 1 мл концентрата для приготовления раствора для инфузий разводят стерильным 0,9% раствором натрия хлорида или 5% раствором глюкозы (декстрозы) для инъекций до объема 100 мл.
Содержимое ампулы 2,5 мл концентрата для приготовления раствора для инфузий разводят стерильным 0,9% раствором натрия хлорида или 5% раствором глюкозы (декстрозы) для инъекций до объема 250 мл.
При использовании автоматического шприца
Содержимое ампулы 1 мл концентрата для приготовления раствора для инфузий разводят стерильным 0,9% раствором натрия хлорида или 5% раствором глюкозы (декстрозы) для инъекций до объема 10 мл.
Содержимое ампулы 2,5 мл концентрата для приготовления раствора для инфузий разводят стерильным 0,9% раствором натрия хлорида или 5% раствором глюкозы (декстрозы) для инъекций до объема 25 мл.
После разведения Иломедин вводят ежедневно в виде 6-часовой инфузии в периферическую вену или установленный в центральной вене катетер. Скорость введения (доза) зависит от индивидуальной переносимости и составляет 0,5-2,0 нг на 1 кг массы тела в минуту.
Необходимо контролировать артериальное давление и ЧСС в начале инфузии и при каждом увеличении дозы препарата.
В течение первых 2-3 дней определяют индивидуальную переносимость препарата - лечение начинают со скорости введения 0,5 нг/кг/мин в течение 30 мин. После этого дозу ступенчато увеличивают на 0,5 нг/кг/мин примерно через каждые 30 мин. Точную скорость инфузии рассчитывают исходя из массы тела при максимальной переносимой дозе в пределах от 0,5 до 2,0 нг/кг/мин. (*см.* ниже, таблицы скорости инфузии при использовании инфузомата или автоматического шприца).

В зависимости от частоты таких побочных действий, как головная боль, тошнота или снижение АД, скорость инфузии следует уменьшать до максимально переносимой. При развитии тяжелых побочных действий инфузию необходимо прервать. Лечение должно быть продолжено обычно в течение 4 недель, применяя дозы, которые хорошо переносились в первые 2-3 дня предыдущего курса лечения.

Скорость инфузии (мл/час) для введения различных доз при использовании инфузомата (инфузионного насоса)

Следующая таблица может использоваться для расчета скорости инфузии, соответствующей массе тела конкретного пациента и дозе, которую требуется ввести.

Таблица 1

Масса тела (кг)	Доза (нг/кг/мин)			
	0,5	1,0	1,5	2,0
	Скорость инфузии (мл/час)			
40	6,0	12	18,0	24
50	7,5	15	22,5	30
60	9,0	18	27,0	36
70	10,5	21	31,5	42
80	12,0	24	36,0	48
90	13,5	27	40,5	54
100	15,0	30	45,0	60
110	16,5	33	49,5	66

Скорость инфузии (мл/час) для введения различных доз при использовании автоматического шприца

Следующая таблица может использоваться для расчета скорости инфузии, соответствующей массе тела конкретного пациента и дозе, которую требуется ввести.

Таблица 2

Масса тела, кг	Доза (нг/кг/мин)			
	0,5	1,0	1,5	2,0
	Скорость инфузии (мл/час)			
40	0,60	1,2	1,80	2,4
50	0,75	1,5	2,25	3,0
60	0,90	1,8	2,70	3,6
70	1,05	2,1	3,15	4,2
80	1,20	2,4	3,60	4,8
90	1,35	2,7	4,05	5,4
100	1,50	3,0	4,50	6,0
110	1,65	3,3	4,95	6,6

У пациентов с системной склеродермией, страдающих синдромом Рейно, для достижения улучшения, продолжающегося несколько недель, часто достаточно более короткого курса лечения (3-5 дней).

Не рекомендуется проводить непрерывные инфузии в течение нескольких дней из-за возможности развития тахифилаксии, выражающейся в ослаблении действия на тромбоциты, и возможности возникновения «синдрома рикошета», проявляющегося в повышении склонности к агрегации тромбоцитов при завершении курса терапии. Вместе с тем сообщения о каких бы то ни было клинических осложнениях, связанных с этими феноменами, отсутствуют.
При почечной недостаточности, требующей диализа, и при циррозе печени выведение илопроста снижается. В этих случаях необходимо снизить рекомендуемую дозу в 2 раза.

Побочные действия
Фармакологическое действие илопроста очень часто проявляется такими побочными эффектами как головная боль (68,8%), вазодилатация, вызывающая чувство прилива жара (58%), или симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта (до 29,7%). Обычно эти побочные эффекты возникают в начале лечения при подборе максимально переносимой дозы и быстро исчезают с уменьшением дозы.
Другая группа побочных действий связана с реакциями в месте введения. Так, в месте введения может возникнуть покраснение и боль, а дилатация кожных сосудов иногда может привести к возникновению эритемы в виде полоски над местом инфузии.
Частота нежелательных побочных эффектов, основанная на анализе обобщенных данных, приведена ниже (очень частые: ≥1/10, частые: более 1/100 и менее 1/10, нечастые: более 1/1000 и менее 1/100, редкие: более 1/10000 и менее 1/1000, очень редкие: менее 1/10000).
В приводимой ниже таблице отобраны нежелательные побочные эффекты, отмечавшиеся в группах лечения илопростом (553 пациента) с более высокой частотой, чем в группах плацебо (507 пациентов), в рамках контролируемых клинических исследований. Фактические показатели частоты основаны на суммарной базе данных по 3325 пациентам, получавшим илопрост в ходе как контролируемых, так и неконтролируемых клинических исследований, или в рамках программы благотворительно-испытательного использования.
В таблице собраны данные, полученные, главным образом, у пожилых пациентов, и пациентов с множественной патологией, страдающих от окклюзионной болезни периферических артерий в III и IV стадиях, а также у пациентов облитерирующим тромбангиитом.

Система организма	**Очень частые ≥ 10%**	**Частые ≥ 1% — < 10%**	**Нечастые ≥ 0,1% — < 10%**	**Редкие ≥ 0,01 — < 0,1%**
Нарушения метаболизма и питания		анорексия		
Нервная система	Головная боль	Апатия, головокружения, парестезия, гиперестезия, чувство жжения, звон в ушах беспокойство,	тремор, беспокойство, депрессия, галлюцинации, мигрень, обмороки	

Система организма	Очень частые ≥ 10%	Частые ≥ 1% — < 10%	Нечастые ≥ 0,1% — < 10%	Редкие ≥ 0,01 — < 0,1%
		возбуждение, заторможенность, сонливость		
Орган зрения			нарушение четкости зрения, раздражение слизистой оболочки глаз, боль в глазах	
Орган слуха				вестибулярные нарушения
Сердечно-сосудистая система	приливы жара	гипотензивные реакции, брадикардия	аритмия, экстрасистолия, цереброваскулярные расстройства, ишемия, инфаркт миокарда, тромбоз глубоких вен, эмболия легочной артерии	
Органы дыхания			бронхиальная астма	кашель
Желудочно-кишечный тракт	тошнота, рвота	диарея, абдоминальный дискомфорт, боль	диспепсия, тенезмы, запор, отрыжка, дисфагия, диарея с кровью, ректальное кровотечение, сухость во рту, изменение вкуса	проктит
Гепатобилиарная система			желтуха	
Кожа и подкожная ткань	повышенная потливость		зуд	
Опорно-двигательная система		боль в жевательных мышцах,	тетания, судорожные подергивания,	

Система организма	Очень частые ≥ 10%	Частые ≥ 1% — < 10%	Нечастые ≥ 0,1% — < 10%	Редкие ≥ 0,01 — < 0,1%
		тризм, миалгия, артралгия	гипертонус	
Почки и мочевыдели тельная система			боль в области почек, тенезмы, изменения в показателях мочи, дизурия, нарушения со стороны мочевыводящих путей	
Общая патология и нарушения в месте введения		локальные боли/генерализова нная боль, лихорадка/гипер-термия, ощущение тепла, слабость, общее недомогание, озноб утомляемость, жажда, местные реакции (эритема, боль, флебит)		

Кроме того, к нежелательным реакциям на лекарственное средство относятся состояния спутанности сознания, повышение артериального давления, тахикардия и аллергические реакции. В литературе описаны единичные случаи одышки и отека легких или сердечной недостаточности, наблюдавшиеся у пациентов пожилого возраста с выраженным атеросклерозом. Илопрост может провоцировать стенокардию, особенно у пациентов с ИБС. Сообщалось также о развитии артериальной гипотензии у пациентов, принимавших илопрост в малых дозах.

Данные пострегистрационного применения:

- Нарушения со стороны нервной системы

Очень редко: судороги.

Передозировка

- Симптомы передозировки

Может ожидаться снижение АД, а также головная боль, приток крови к лицу, тошнота, рвота и диарея. Возможны повышение АД, брадикардия или тахикардия, боль в голенях или в спине.

- Лечение при передозировке

Рекомендуется прерывание инфузии, дальнейшее мониторирование пациентов и симптоматическая терапия.
Специфические антидоты неизвестны.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие формы взаимодействия

Из-за возможного взаимодействия нельзя смешивать Иломедин в одном растворе с другими лекарственными препаратами.
Илопрост усиливает антигипертензивное действие β-адреноблокаторов, блокаторов «медленных» кальциевых каналов и всех сосудорасширяющих средств, а также ингибиторов АПФ. Если же возникает значительная артериальная гипотензия, АД удается скорректировать, уменьшив дозу илопроста.
Поскольку илопрост подавляет функции тромбоцитов, его применение в комбинации с гепарином или антикоагулянтами непрямого действия (производными кумарина) или другими ингибиторами агрегации тромбоцитов (ацетилсалициловой кислотой, нестероидными противовоспалительными препаратами, ингибиторами фосфодиэстеразы и вазодилататорами из группы нитратов, например, молсидомином), может повысить риск кровотечения. В подобном случае инфузию Иломедина следует прекратить.
Применение ацетилсалициловой кислотой в дозе до 300 мг в сутки курсом 8 дней, предшествующее применению Иломедина, не оказывало никакого влияния на фармакокинетику илопроста. В исследовании на животных было обнаружено, что илопрост может вызывать снижение равновесной концентрации препаратов тканевого активатора плазминогена (ТАП) в плазме. Результаты исследований у человека показывают, что инфузии илопроста не затрагивают фармакокинетику многократных пероральных доз дигоксина у пациентов, и что при одновременном применении с препаратами ТАП илопрост не оказывает влияния на его фармакокинетику.
В экспериментах на животных сосудорасширяющее действие илопроста ослаблялось, если подопытные животные предварительно получали глюкокортикостероиды, однако ингибирующее действие на агрегацию тромбоцитов при этом не изменялось. Значение этих данных для клиники пока не установлено.
Хотя клинических исследований не проводилось, исследования in vitro, в ходе которых изучался ингибирующий потенциал илопроста в отношении активности ферментов системы цитохрома Р450, выявили, что существенное подавление метаболизма лекарственных средств этими ферментами в результате воздействия на них илопроста маловероятно.

Особые указания

В надежде на успех консервативной терапии илопростом не следует откладывать хирургическую операцию больным, нуждающимся в экстренной ампутации ноги (например, при инфицированной газовой гангрене).
Пациентам следует настоятельно рекомендовать отказаться от курения.

Случайное введение неразбавленного раствора Иломедина в близлежащие ткани может привести к их локальному изменению в месте инъекции (покраснение, боль, зуд, чувство жара).
Следует избегать приема препарата внутрь и его попадания на слизистые оболочки.
Попадая на кожу, илопрост может привести к длительной, хотя и безболезненной, эритеме. Поэтому необходимо соблюдать осторожность и избегать контакта препарата с кожей. При попадании илопроста на какой-либо участок кожи его следует немедленно промыть большим количеством воды или физиологическим раствором натрия хлорида.

Форма выпуска
Концентрат для приготовления раствора для инфузий 20 мкг/мл.
По 1 мл и 2,5 мл в ампулы вместимостью соответственно 1 мл и 3 мл из бесцветного гидролитического стекла типа 1. По 1 или 5 ампул в пластмассовый поддон. 1 поддон с 1 или 5 ампулами или 4 поддона с 5 ампулами вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Срок годности
4 года.
Не использовать по истечении срока годности.

Условия хранения
Хранить при температуре не выше 30 ° С.
Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска
По рецепту.

Производитель
Байер Шеринг Фарма АГ, Германия
произведено Берлимед С.А., Испания
ул. Франсиско Алонсо, 6/н Полигон Санта-Роза 28806 Алькала-де-Энарес (Мадрид), Испания
Bayer Schering Pharma AG, Germany
manufactured by Berlimed S.A., Spain
C/ Francisco Alonso, s/n Poligono Santa Rosa 28806 Alcala de Henares (Madrid), Espana

Дополнительную информацию можно получить по адресу:
107113 Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2
Тел.: + 7 (495) 231 12 00
Факс: + 7 (495) 231 12 02

www.bayerscheringpharma.ru

Представитель фирмы

ЗАКРЫТОЕ АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО Schering АО ШЕРИНГ МОСКВА

Кругленко М.А.

РОСЗДРАВНАДЗОРА
ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА
0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
10

LV.1789