

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Вебулис, 10 мкг/мл, раствор для ингаляций.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: илопрост.

Каждый мл раствора для ингаляций содержит 0,010 мг илопроста.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для ингаляций.

Прозрачный бесцветный или с желтоватым оттенком раствор.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1 Показания к применению**

Препарат Вебулис показан к применению у взрослых пациентов старше 18 лет для лечения среднетяжелой и тяжелой стадии легочной гипертензии в следующих случаях:

- идиопатическая (первичная) артериальная легочная гипертензия, семейная артериальная легочная гипертензия;
- артериальная легочная гипертензия, обусловленная заболеванием соединительной ткани или действием лекарственных средств или токсинов;
- легочная гипертензия вследствие хронических тромбозов и/или эмболий легочной артерии при отсутствии возможности хирургического лечения.

4.2. Режим дозирования и способ применения**Режим дозирования**

Взрослым в начале лечения препаратом Вебулис первая ингаляционная доза илопроста должна составлять 2,5 мкг (доза, доставляемая через мундштук ингалятора). Если пациент переносит лечение хорошо, дозу илопроста следует увеличить до 5 мкг и поддерживать эту дозу при последующих ингаляциях. В случае плохой переносимости следует вернуться к дозе 2,5 мкг.

Ингаляции илопроста следует проводить от 6 до 9 раз в день в соответствии с индивидуальной потребностью пациента и переносимостью препарата.

В зависимости от требующейся дозы препарата, доставляемой через мундштук, и типа небулайзера продолжительность сеанса ингаляции составляет примерно от 4 до 10 мин.

Длительность терапии

Препарат Вебулис применяется для длительной терапии.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с клиренсом креатинина >30 мл/мин нет необходимости корректировать дозу препарата. Применение препарата у пациентов с клиренсом креатинина <30 мл/мин в клинических исследованиях не изучалось. Элиминация илопроста снижается у пациентов с почечной недостаточностью, нуждающихся в проведении диализа. Рекомендации по дозированию см. в подразделе «Пациенты с нарушением функции печени».

Пациенты с нарушением функции печени

Элиминация илопроста уменьшается у пациентов с нарушением функции печени. Во избежание нежелательного накопления илопроста в течение дня, при подборе начальной дозы препарата у данных пациентов необходимо принимать специальные меры предосторожности. Рекомендуется осторожное титрование начальной дозы с интервалом между введениями 3-4 часа.

Начальная доза должна составлять 2,5 мкг с интервалом между введениями 3-4 ч (что соответствует применению максимум 6 раз в день). Впоследствии возможно осторожно уменьшить интервалы между введениями, с учетом индивидуальной переносимости препарата. Если показано дальнейшее увеличение дозы до 5 мкг, интервалы между введениями на начальном этапе должны составлять 3-4 ч; затем они могут быть уменьшены с учетом индивидуальной переносимости. Дальнейшее накопление препарата после нескольких дней терапии представляется маловероятным благодаря ночному перерыву в применении.

Дети

Безопасность и эффективность препарата у детей в возрасте от 0 до 18 лет на данный момент не установлены. Данные отсутствуют. Препарат Вебулис противопоказан у детей в возрасте от 0 до 18 лет (см. подраздел 4.3).

Способ применения

Ингаляционно.

Готовый к применению раствор применяется через соответствующий прибор для ингаляций (небулайзер) (см. раздел 6.6).

Для проведения ингаляционной терапии раствором препарата подходят сертифицированные небулайзеры компрессорного типа, ультразвуковые небулайзеры и небулайзеры, основанные на вибрационной технологии.

Небулайзеры, подходящие для ингаляционного введения илопроста, должны обеспечивать доставку илопроста через мундштук в дозе 2,5 мкг или 5 мкг в течение периода времени приблизительно от 4 до 10 мин. Масс-медианный аэродинамический диаметр частиц аэрозоля составляет 1-5 мкм.

Чтобы минимизировать случайное воздействие препарата, рекомендуется использовать Вебулис в небулайзерах, снабженных фильтром или ингаляционно-пусковой системой, а также хорошо проветривать помещение.

Переход на другой тип ингалятора следует производить под наблюдением лечащего врача. Предшествующую терапию следует скорректировать в соответствии с индивидуальными потребностями пациента (см. раздел 4.4).

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к илопросту или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- патологические состояния, при которых воздействие препарата на тромбоциты может повысить риск кровотечения (в т.ч. язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, травма, внутричерепное кровоизлияние);
- тяжелая ишемическая болезнь сердца или нестабильная стенокардия;
- инфаркт миокарда в предыдущие 6 месяцев;
- декомпенсированная сердечная недостаточность при отсутствии надлежащего врачебного контроля;
- тяжелые аритмии;
- подозрение на застой крови в легких;
- цереброваскулярные осложнения (в т.ч. транзиторная ишемическая атака, инсульт) в предыдущие 3 месяца;
- легочная гипертензия вследствие легочной вено-окклюзионной болезни;
- врожденные или приобретенные пороки клапанов сердца с клинически значимыми нарушениями функции миокарда, которые не обусловлены легочной гипертензией;
- детский возраст до 18 лет (в связи с тем, что опыт применения у детей ограничен) (см. раздел 4.2).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью:

- нарушение функции печени и почечная недостаточность у пациентов, нуждающихся в проведении диализа (см. раздел 4.2);
- артериальная гипотензия;
- хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ);
- тяжелая бронхиальная астма.

Следует избегать контакта препарата Вебулис в виде раствора для ингаляций с кожными покровами и глазами, а также его проглатывания. Во время проведения ингаляции из небулайзера лицевая маска не применяется, следует использовать только мундштук.

Риск обморока

Врачи должны проявлять настороженность в отношении имеющих у пациентов сопутствующих заболеваний или применения других лекарственных средств, которые могут усилить риск развития обморока. Обморок является также симптомом, характеризующим течение легочной гипертензии. Пациенты, у которых наблюдаются обмороки в связи с легочной гипертензией, должны избегать любого перенапряжения, например, при выполнении физических нагрузок. Проведение ингаляции перед выполнением физической нагрузки может быть полезным. Илопрост для ингаляционного применения оказывает непродолжительное (от одного до двух часов) сосудорасширяющее действие на легочные сосуды. Увеличенная частота обмороков может свидетельствовать о «провалах» в проводимой терапии и/или о прогрессировании заболевания; в этом случае следует рассмотреть необходимость коррекции и/или изменения выбранной терапии (см. раздел 4.8).

Артериальная гипотензия

В ходе применения препарата необходимо мониторировать показатели жизненно важных функций. Следует внимательно наблюдать за пациентами с исходно низким системным артериальным давлением во избежание усугубления гипотензии. Не следует назначать препарат Вебулис пациентам с уровнем систолического артериального давления менее 85 мм рт. ст.

Бронхоспазм

При ингаляции препарата Вебулис может повышаться риск развития бронхоспазма, особенно у пациентов с гиперреактивностью бронхов (см. раздел 4.8). У пациентов с сопутствующей ХОБЛ и тяжелыми формами бронхиальной астмы положительный эффект препарата не установлен. Пациенты с острыми инфекционными процессами в легких,

хронической обструктивной болезнью легких и тяжелой бронхиальной астмой должны находиться под тщательным постоянным наблюдением.

Легочная венозная гипертензия

Препарат Вебулис не должен использоваться как препарат первого выбора в лечении легочной гипертензии, вызванной тромбоэмболией, при возможности хирургического лечения.

Если у пациентов при ингаляционном применении илопроста появляются признаки отека легких, следует рассмотреть вероятность связанной с этим легочной вено-окклюзионной болезни. Лечение должно быть прекращено.

Применение препарата не рекомендовано пациентам с нестабильной легочной гипертензией с сопутствующей тяжелой правожелудочковой недостаточностью в случае усугубления правожелудочковой недостаточности. При этом целесообразно рассмотреть возможность перехода на другие лекарственные средства.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Илопрост может усиливать антигипертензивный эффект вазодилататоров и антигипертензивных препаратов. Необходимо соблюдать осторожность при одновременном применении препарата с сосудорасширяющими и антигипертензивными препаратами, т.к. может потребоваться коррекция их дозы.

Поскольку илопрост подавляет функцию тромбоцитов, его применение совместно с антикоагулянтами (такими как гепарин, антикоагулянты из группы производных кумарина), или другими антиагрегантами (такими как ацетилсалициловая кислота, нестероидные противовоспалительные препараты, неселективные ингибиторы фосфодиэстеразы [такие как теofilлин, пентоксифиллин, дипиридамо, трапидил или ибудиласт], селективные ингибиторы фосфодиэстеразы-3 [ФДЭ-3] [такие как амрион, эноксимон, милрион, цилостазол, анагредил] и вазодилататоры из группы нитратов) может усиливать илопрост-индуцированное ингибирование тромбоцитов и таким образом повышать риск кровотечения (см. раздел 4.8). Пациенты, получающие антикоагулянтную терапию или прочие ингибиторы агрегации тромбоцитов в соответствии с принятой медицинской практикой, должны находиться под постоянным наблюдением.

Предшествующее назначение ацетилсалициловой кислоты внутрь в дозе до 300 мг в сутки в течение 8 дней не влияет на фармакокинетику илопроста. В исследовании у животных было выявлено, что применение илопроста может приводить к снижению равновесной концентрации в плазме тканевого активатора плазминогена (ТАП). Результаты

исследований у человека показывают, что инфузия илопроста не влияет на фармакокинетику дигоксина, назначаемого внутрь, и илопрост не влияет на фармакокинетику одновременно назначаемого ТАП.

В экспериментах на животных сосудорасширяющее действие илопроста ослаблялось, если предварительно были введены глюкокортикостероиды, в то время как подавляющее влияние на агрегацию тромбоцитов остается неизменным. Значение этих данных для применения препарата у людей неизвестно.

Хотя клинические исследования не проводились, исследования *in vitro* по оценке возможного ингибирующего влияния илопроста на активность изоферментов цитохрома P450 показали, что существенное подавление метаболизма лекарственных препаратов, опосредованного через эти изоферменты, под воздействием на них илопроста маловероятно.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Женщины, страдающие легочной гипертензией, должны избегать наступления беременности, так как это может привести к угрожающему жизни обострению болезни. Данные о применении илопроста у беременных женщин отсутствуют или ограничены.

В исследованиях у животных было показано наличие репродуктивной токсичности. Так, в исследованиях по оценке эмбрио- и фетотоксичности продолжительное внутривенное введение илопроста у крыс приводило к аномалиям пальцев у нескольких родившихся животных без наличия дозозависимости. Эти аномалии не рассматриваются как следствие истинного тератогенного воздействия. Наиболее вероятно, они связаны с индуцированным илопростом замедлением роста из-за гемодинамических нарушений в фетоплацентарном комплексе. Никаких нарушений постнатального развития и репродуктивной функции у выращенного потомства не наблюдалось, что указывает на то, что наблюдаемая задержка у крыс была компенсирована во время постнатального развития. В сопоставимых исследованиях эмбриотоксичности на кроликах и обезьянах не наблюдалось таких аномалий пальцев или других грубых структурных аномалий даже после значительно более высоких доз, которые многократно превышали дозу для человека.

Применение препарата Вебулис во время беременности и у женщин с детородным потенциалом, не использующих контрацепцию, не рекомендуется. При наступлении беременности препарат следует назначать в том случае, когда ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода.

Лактация

Сведения о проникновении илопроста и его метаболитов в грудное молоко человека отсутствуют. У крыс наблюдалось проникновение илопроста в низких дозах и/или метаболитов в молоко (менее чем 1% дозы илопроста, введенной внутривенно). Не было выявлено нарушений постнатального развития и репродуктивных функции у животных, подвергшихся воздействию в период лактации.

В период лечения препарата Вебулис грудное вскармливание следует прекратить.

Фертильность

Данные о влиянии илопроста на фертильность человека отсутствуют.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и механизмами во время начала терапии, пока не будут определены особенности индивидуальной реакции на препарат. Способность управлять транспортными средствами и другими механизмами у пациентов, которые испытывают симптомы, связанные с гипотензией, такие как головокружение, может быть нарушена.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Помимо местных нежелательных реакций, являющихся результатом ингаляционного пути введения илопроста (кашель), нежелательные реакции на препарат обусловлены фармакологическими особенностями простагландинов. Наиболее частыми нежелательными реакциями (>20 %), наблюдавшимися в клинических исследованиях, были вазодилатация, головная боль и кашель. Наиболее серьезными нежелательными реакциями являлись артериальная гипотензия, кровотечения и бронхоспазм.

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, представленные ниже, основаны на объединенных данных клинических исследований илопроста фазы II и III и на данных постмаркетингового наблюдения.

Нежелательные реакции, отмеченные при применении илопроста, сгруппированы в Таблице 1 в соответствии с системно-органной классификацией и частотой встречаемости. Частота встречаемости определяется следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\,000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1\,000$), очень редко ($< 1/10\,000$), частота неизвестна. Для нежелательных реакций, выявленных только в ходе

пострегистрационных наблюдательных программ и для которых не удастся оценить частоту, указано «частота неизвестна».

Таблица 1. Нежелательные лекарственные реакции (НЛР), выявленные при применении илопроста

Системно-органные классы	Частота	Нежелательная лекарственная реакция
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	очень часто	Кровотечения*
	частота неизвестна	Тромбоцитопения
Нарушения со стороны иммунной системы	частота неизвестна	Реакции гиперчувствительности
Нарушения со стороны нервной системы	очень часто	Головная боль
	часто	Головокружение
Нарушения со стороны сердца	часто	Тахикардия, ощущение сердцебиения
Нарушения со стороны сосудов	очень часто	Вазодилатация
	часто	Артериальная гипотензия*, обморок
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	очень часто	Боли в грудной клетке, кашель
	часто	Одышка, фаринголарингеальная боль, раздражение в горле
	частота неизвестна	Бронхоспазм*/ свистящее дыхание, заложенность носа
Желудочно-кишечные нарушения	очень часто	Тошнота
	часто	Диарея, рвота, раздражение слизистой оболочки рта и языка, включая боль
	частота неизвестна	Извращение вкуса
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	часто	Кожная сыпь
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	очень часто	Боль в челюсти/тризм
	часто	Боль в спине

Системно-органные классы	Частота	Нежелательная лекарственная реакция
Общие нарушения и реакции в месте введения	очень часто	Периферические отеки

* Данные случаи представляли собой угрожающие жизни и/или смертельные случаи.

Описание отдельных нежелательных реакций

Кровотечения

Кровотечения (главным образом в виде носовых кровотечений и кровохарканья) встречались очень часто, что является ожидаемым для популяции с высокой долей пациентов, получавших сопутствующую антикоагулянтную терапию. Риск развития кровотечений может быть повышен у пациентов, получающих антикоагулянтную терапию или ингибиторы агрегации тромбоцитов (см. раздел 4.5). Сообщалось о случаях кровоизлияния в головной мозг и внутримозгового кровоизлияния со смертельным исходом.

Периферические отеки

В ходе клинических исследований сообщалось о случаях возникновения периферических отеков у 12,2 % пациентов, принимавших илопрост, и у 16,2 % пациентов, принимавших плацебо. Возникновение периферических отеков является очень частым симптомом самого заболевания, тем не менее, они могут быть связаны и с применением илопроста.

Обморок

Как и ожидается для пациентов с легочной гипертензией, часто отмечались обмороки, однако между группами терапии значимых различий по их частоте не было (см. раздел 4.4).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств-членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Адрес: 109012, Москва, Славянская площадь, 4, стр. 1

Тел.: +7 800 550 99 03

Эл. почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

Симптомы

Часто наблюдаемыми симптомами после передозировки являются головокружение, головная боль, «приливы» крови, тошнота, боль в челюсти или боль в спине. Возможны также понижение артериального давления, повышение артериального давления, брадикардия или тахикардия, рвота, диарея и боль в конечностях.

Лечение

Специфический антидот неизвестен. Рекомендуется перерыв в применении илопроста, мониторинг состояния пациента и проведение симптоматической терапии.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: антитромботические средства; антиагреганты, кроме гепарина.

Код АТХ: B01AC11

Механизм действия

Илопрост – действующее вещество препарата, представляет собой синтетический аналог простаглицина. Илопрост ингибирует агрегацию и адгезию тромбоцитов, реакции высвобождения растворимых молекул адгезии; расширяет артериолы и вены; увеличивает плотность капилляров и снижает повышенную сосудистую проницаемость, вызванную такими медиаторами, как серотонин или гистамин на уровне микроциркуляторного русла; стимулирует эндогенную фибринолитическую активность; оказывает противовоспалительные эффекты, такие как ингибирование адгезии лейкоцитов после повреждения эндотелия и лейкоцитарной инфильтрации в поврежденных тканях, а также уменьшение высвобождения фактора некроза опухоли альфа.

Фармакодинамические эффекты

После ингаляции илопроста наблюдается прямая вазодилатация легочного артериального русла с последующим значительным улучшением таких показателей, как давление в легочных артериях, легочное сосудистое сопротивление, сердечный выброс, а также насыщение кислородом смешанной венозной крови. Влияние на системное сосудистое сопротивление и системное артериальное давление было минимальным.

Клиническая эффективность и безопасность

Рандомизированное двойное слепое многоцентровое плацебо-контролируемое исследование фазы III (исследование RRA 02997) было проведено у 203 взрослых пациентов (ингаляционный илопрост в концентрации 10 мкг / мл: N = 101; плацебо n = 102) со стабильной легочной гипертензией. Ингаляционный илопрост (или плацебо) был добавлен в список текущей терапии пациентов, которая могла также включать комбинацию антикоагулянтов, сосудорасширяющих средств (например, блокаторы кальциевых каналов), диуретики, кислород и дигиталис, но не PGI₂ (простациклин или его аналоги). У 108 из включенных пациентов была диагностирована первичная легочная гипертензия, у 95 пациентов была диагностирована вторичная легочная гипертензия, из них у 56 связанная с хронической тромбоэмболической болезнью, у 34 пациентов были диагностированы заболеванием соединительной ткани (включая CREST и склеродермию) и у 4 считалось связанным с лекарственными препаратами для подавления аппетита. Базовый тест, основанный на шестиминутной ходьбе, отражал умеренное ограничение физических нагрузок: в группе илопроста среднее значение составило 332 м (медианное значение: 340 м), а в группе плацебо среднее значение составило 315 м (медианное значение: 321 м).

В группе принимающих илопрост средняя ежедневная вдыхаемая доза составляла 30 мкг (от 12,5 до 45 мкг / день). Первичная конечная точка эффективности, определенной для данного исследования, представляла собой комбинированный критерий реакции, состоящей из улучшения переносимости физической нагрузки (тест 6-минутной ходьбы) через 12 недель не менее чем на 10% по сравнению с исходным уровнем, а также улучшение, по крайней мере, на один класс NYHA через 12 недель по сравнению с исходным уровнем, и отсутствие ухудшения легочной гипертензии или смерти в любое время до 12 недель. Доля ответивших на лечение илопростом составила 16,8% (17/101), а доля ответивших в группе плацебо составила 4,9% (5/102) (p=0,007).

В группе илопроста среднее изменение по сравнению с исходным уровнем через 12 недель лечения в тесте 6-минутной ходьбы составило увеличение на 22 м (-3,3 м в группе плацебо, данные о смертельном исходе отсутствуют или не выявлены).

В группе илопроста класс NYHA улучшился у 26% пациентов (плацебо: 15%) (p = 0,032), не изменился у 67,7% пациентов (плацебо: 76%) и ухудшился у 6,3% пациентов (плацебо: 9%). Инвазивные гемодинамические параметры оценивались как в начале исследования, так и через 12 недель лечения.

Анализ подгрупп показал, что в подгруппе пациентов с вторичной легочной гипертензией не наблюдалось лечебного эффекта по сравнению с плацебо по тесту 6-минутной ходьбы.

Среднее увеличение в тесте 6-минутной ходьбы на 44,7 м от базового среднего значения 329 м по сравнению с изменением на -7,4 м от базового среднего значения 324 м в группе плацебо (расчётных данных для случаев смерти или не выявлено) наблюдалось в подгруппе из 49 пациентов с первичной легочной артериальной гипертензией, получающих лечение ингаляционным илопростом в течение 12 недель (46 пациентов в группе плацебо).

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

При ингаляционном введении илопроста пациентам с легочной гипертензией или здоровым добровольцам (доза илопроста, доставляемая через мундштук: 5 мкг, продолжительность ингаляции от 4,6 до 10,6 мин) средняя пиковая концентрация илопроста в сыворотке определялась к моменту окончания ингаляции и составляла 100-200 пг/мл. Концентрация илопроста снижается по мере его выведения (периоды полувыведения составляют примерно 5-25 мин). В интервале от 30 мин до 2 ч после завершения ингаляции илопрост уже не определяется в центральной камере (предел чувствительности метода - 25 пг/мл).

Распределение

В настоящее время отсутствуют исследования, выполненные с ингаляционным введением илопроста.

После внутривенной инфузии кажущийся объем распределения в равновесном состоянии у здоровых добровольцев составил от 0,6 до 0,8 л/кг. В диапазоне концентраций от 30 до 3000 мг/мл общее связывание илопроста с белками плазмы не зависит от концентрации и составляет примерно 60 %, из которых 75 % приходится на связывание с альбумином.

Биотрансформация

В настоящее время отсутствуют исследования, выполненные с ингаляционным введением илопроста.

Результаты исследований *in vitro* указывают на сходный метаболизм илопроста в легких как после внутривенного, так и после ингаляционного введения.

После внутривенного введения илопрост в большей степени подвергается метаболизму путем β -окисления боковой карбоксильной цепи. В неизменной форме илопрост не выводится. Главный метаболит – тетранорилопрост, который обнаруживается в моче в свободном виде и конъюгированной форме. Как показали экспериментальные исследования у животных, тетранорилопрост фармакологически неактивен.

По результатам исследований *in vitro* участие цитохрома Р450 в метаболизме илопроста минимально.

Элиминация

В настоящее время отсутствуют исследования, выполненные с ингаляционным введением илопроста.

Выведение илопроста после внутривенной инфузии у субъектов с нормальной функцией почек и печени в большинстве случаев характеризуется двухфазным профилем со средними периодами полувыведения от 3 до 5 мин и от 15 до 30 мин. Общий клиренс илопроста составляет около 20 мл/кг/мин, что указывает на наличие дополнительного внепеченочного метаболизма илопроста.

Было проведено исследование баланса массы с применением илопроста, меченного ³H, у здоровых добровольцев. После внутривенной инфузии выведение общей радиоактивности составило 81%, при этом 68 % было выведено почками, а 12 % - через кишечник. Элиминация метаболитов происходит в две фазы, для которых расчетные периоды полувыведения составляют около 2 ч и 5 ч (плазма) и около 2 ч и 18 ч (моча).

Особые группы пациентов

Почечная недостаточность

В исследовании с внутривенным введением илопроста было показано, что у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, находящихся на периодическом диализе, клиренс илопроста (средний клиренс = 5 ± 2 мл/мин/кг) значительно ниже, чем у пациентов с почечной недостаточностью, не получающих периодический диализ (средний клиренс = 18 ± 2 мл/мин/кг).

Печеночная недостаточность

Поскольку илопрост в большей степени подвергается метаболизму в печени, изменения функции печени влияют на концентрацию илопроста в плазме. Результаты исследования с внутривенным введением илопроста включали данные 8 пациентов с циррозом печени. Средний клиренс илопроста составил по расчетам 10 мл/мин/кг.

Лица пожилого возраста

Фармакокинетика у пациентов пожилого возраста не изучалась.

Пол

Пол не имеет клинического значения для фармакокинетики илопроста.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Этанол (96 %)

Трометамол

Натрия хлорид

Хлористоводородная кислота раствор 2М

Вода для инъекций

6.2 Несовместимость

В связи с отсутствием исследований совместимости, данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами.

6.3 Срок годности

3 года.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

При температуре не выше 25 °С.

6.5 Характер и содержание первичной и вторичной упаковки

По 2 мл в ампулы из бесцветного стекла типа I вместимостью 3 мл с двумя маркировочными кольцами белого и розового цвета. По 5 ампул в поддон из ПВХ. По 6 поддонов помещают в пачку картонную вместе с инструкцией по применению.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Для выполнения каждой ингаляции необходимо использовать новую ампулу препарата Вебулис. Содержимое ампулы необходимо полностью перелить в камеру небулайзера непосредственно перед применением. Необходимо строго соблюдать инструкции по гигиене и очистке ингалятора, предоставленные производителем устройства.

Неиспользованный для ингаляции раствор необходимо вылить.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ООО «ОДА ФАРМА», 123112 г. Москва, Пресненская набережная, дом 12, пом. 10/45, офис 347

Тел.: +7 (495) 222-01-30

Адрес электронной почты: support@odapharma.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «ОДА ФАРМА», 123112 г. Москва, Пресненская набережная, дом 12, пом. 10/45, офис 347

Тел.: +7 (495) 222-01-30

Адрес электронной почты: fn@odapharma.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Вебулис доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети "Интернет" <http://eec.eaeunion.org/>.