

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Вебулис

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР

ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ

Вебулис

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАИМЕНОВАНИЕ

Илопрост

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для ингаляций

СОСТАВ

1 МЛ РАСТВОРА СОДЕРЖИТ

Действующее вещество:

Илопрост – 0,010 мг

Вспомогательные вещества:

Этанол (96 %) – 0,810 мг

Трометамол – 0,121 мг

Натрия хлорид – 9,000 мг

Хлористоводородная кислота раствор 2М– q.s. до pH 7,5-8,5

Вода для инъекций – q.s. до 1,000 мл

ОПИСАНИЕ

Прозрачный бесцветный или с желтоватым оттенком раствор.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Антитромботические средства; антиагреганты, кроме гепарина.

КОД АТХ

B01AC11

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Механизм действия

Илопрост – действующее вещество препарата, представляет собой синтетический аналог простаглицлина. 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.

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.

Фармакокинетика

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 мг/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.

Метаболизм

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 P450 в метаболизме илопроста минимально.

Выведение

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 материального баланса 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).

Пациенты с нарушением функции почек

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 периодического диализа (средний клиренс = 18 ± 2 мл/мин/кг).

Пациенты с нарушением функции печени

Поскольку илопрост в большей степени подвергается метаболизму в печени, изменения функции печени влияют на концентрацию илопроста в плазме. Результаты исследования с

внутривенным введением илоprostа включили данные 8 пациентов с циррозом печени.

Средний клиренс илоprostа составил по расчетам 10 мл/мин/кг.

Возраст и пол

Пол не имеет клинического значения для фармакокинетики илоprostа.

Фармакокинетика у пациентов пожилого возраста не изучалась.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Лечение 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.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- 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;
- повышенная чувствительность к илоprostу или другим компонентам препарата;
- детский возраст до 18 лет (в связи с тем, что опыт применения у детей ограничен).

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

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

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

Женщины, страдающие легочной гипертензией, должны избегать наступления беременности, так как это может привести к угрожающему жизни обострению болезни.

Имеется недостаточное количество данных о применении препарата у беременных женщин. При наступлении беременности препарат следует назначать в том случае, когда ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода.

Поскольку не установлено, выделяется ли илопрост и его метаболиты в грудное молоко, то при необходимости применения препарата в период лактации грудное вскармливание следует прекратить.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Препарат Вебулис применяется для длительной терапии.

Готовый к применению раствор применяется через соответствующий прибор для ингаляций (небулайзер). Предшествующую терапию следует скорректировать в соответствии с индивидуальными потребностями пациента (см. «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

Рекомендуемые дозы:

Взрослые

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

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.

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».

Инструкции по введению

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.

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.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

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.

Нежелательные реакции, отмеченные при применении илопроста, классифицированы ниже по системам органов.

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

Характеристика частоты нежелательных реакций, наблюдавшихся в клинических исследованиях, следующая: очень часто - >1/10; часто - >1/100 и <1/10. Для нежелательных реакций, выявленных только в ходе пострегистрационных наблюдательных программ и для которых не удается оценить частоту, указано «частота неизвестна». В каждой группе частоты нежелательные реакции представлены в порядке уменьшения их значимости.

Системно-органный класс	Очень часто - >1/10	Часто – >1/100 и <1/10	Частота неизвестна
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Кровотечения*#		Тромбоцитопения
Нарушения со стороны иммунной системы			Реакции гиперчувствительности

Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль	Головокружение	
Нарушения со стороны сосудистой системы	Вазодилатация	Артериальная гипотензия*, обморок [#]	
Нарушения со стороны сердца		Тахикардия, ощущение сердцебиения	
Нарушения со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения	Боли в грудной клетке, кашель	Одышка, фаринго-ларингеальная боль, раздражение в горле горле	Бронхоспазм*/свистящее дыхание, заложенность носа
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Тошнота	Диарея, рвота, раздражение слизистой оболочки рта и языка, включая боль	Извращение вкуса
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		Кожная сыпь	
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Боль в челюсти/тризм	Боль в спине	

Общие расстройства и нарушения в месте введения	Периферические отеки [#]		
---	-----------------------------------	--	--

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

Для описания определенных реакций, их синонимов и связанных состояний использованы наиболее предпочтительные термины из медицинского словаря для регуляторной деятельности MedDRA.

Описание определенных нежелательных реакций

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. «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»). Сообщалось о случаях кровоизлияния в головной мозг и внутричерепного кровоизлияния со смертельным исходом.

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.

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

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Были отмечены случаи передозировки.

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.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

Поскольку исследования по изучению совместимости не проводились, препарат Вебулис не следует смешивать при введении с другими лекарственными средствами.

Илопрост может усиливать антигипертензивный эффект вазодилаторов 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, анагрелид] и вазодилаторы из группы нитратов) может усиливать илопрост-индуцированное ингибирование тромбоцитов и таким образом повышать риск кровотечения (см. «Побочное действие»). 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 пламиногена (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.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

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 имеющихся 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. «Побочное действие»).

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 «Побочное действие»). 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.

Дополнительная информация по безопасности для врачей

Данные, полученные в доклинических исследованиях (исследования фармакологической безопасности, хронической токсичности, генотоксичности и канцерогенности) не выявили какого-либо особого риска для человека. Значимые эффекты были обнаружены лишь при применении препарата в дозах, значительно превышающих максимальные допустимые дозы у человека, которые не применяются в клинической практике.

В настоящее время адекватные данные по применению препарата у беременных отсутствуют. В исследованиях у животных было показано наличие репродуктивной токсичности. Так, в исследованиях у крыс по оценке эмбрио- и фетотоксичности продолжительное внутривенное введение илопроста 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. Данные аномалии не были обнаружены у других видов животных.

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ, 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.

ФОРМА ВЫПУСКА

Раствор для ингаляций 10 мкг/мл.

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.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

Хранить при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте в оригинальной упаковке.

СРОК ГОДНОСТИ

2 года

Не применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

Отпускают по рецепту.

ЮРИДИЧЕСКОЕ ЛИЦО, НА ИМЯ КОТОРОГО ВЫДАНО РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ

ООО «ОДА ФАРМА»

123112 г. Москва, Пресненская набережная, дом 12, пом. 10/45, офис 347

ОРГАНИЗАЦИЯ, ПРИНИМАЮЩАЯ ПРЕТЕНЗИИ ОТ ПОТРЕБИТЕЛЯ

ООО «ОДА ФАРМА»

123112 г. Москва, Пресненская набережная, дом 12, пом. 10/45, офис 347

Тел. +7(495) 222-01-30

E-mail: fn@odapharma.com

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

Дэва Холдинг А.Ш.

Юридический адрес: Хакалы Меркез Махаллеси Басин Экспрес Йолу, №1, Кючюкчекмедже, 34303, Стамбул, Турция.

Адрес производственной площадки (все стадии производства): Картепе Юретим Тесиси, Думлупынар Махаллеси, Анкара Каддеси, №2, Картепе, Коджаэли, Турция.