|  |
| --- |
| **УТВЕРЖДЕНА**Приказом Председателя РГУ «Комитет медицинского и фармацевтического контроляМинистерства здравоохранения Республики Казахстан»от «\_\_\_\_»\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_20\_\_г. № \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ |

**Инструкция по медицинскому применению**

# лекарственного препарата (Листок-вкладыш)

**Торговое наименование**

ВЕБУЛИС

Международное непатентованное название

Илопрост

**Лекарственная форма, дозировка**

Раствор для ингаляций, 10 мкг/мл

**Фармакотерапевтическая группа**

Кровь и органы кроветворения. Антитромботические препараты. Ингибиторы агрегации тромбоцитов, исключая гепарин. Илопрост

Код АТХ В01AС11

**Показания к применению**

Лечение первичной легочной гипертензии у взрослых пациентов с функциональным классом III по классификации NYHA (Нью-Йоркской Ассоциацией кардиологов) для улучшения переносимости физической нагрузки и симптомов.

 **Перечень сведений, необходимых до начала применения**

***Противопоказания***

- гиперчувствительность к илопросту или к любому из вспомогательных веществ

- патологические состояния, при которых воздействие препарата ВЕБУЛИС на тромбоциты может повысить риск кровотечения (например, 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

- подозрения на застой в легких

- цереброваскулярные осложнения (например, 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.

***Взаимодействия с другими лекарственными препаратами***

Илопрост может усиливать антигипертензивный эффект вазодилататоров и других антигипертензивных препаратов, что способствует риску развития гипотензии. Необходимо соблюдать осторожность при одновременном применении ВЕБУЛИС с другими сосудорасширяющими и антигипертензивными препаратами, поскольку может потребоваться коррекция их дозы.

Поскольку илопрост подавляет функцию тромбоцитов, его применение со следующими препаратами может усиливать индуцированное илопростом ингибирование тромбоцитов, а значит, может повышать риск кровотечения:

* антикоагулянты такие как:

- гепарин

- антикоагулянты для приема внутрь (из группы производных кумарина или прямые)

* или другие ингибиторы агрегации тромбоцитов, такие как:

- ацетилсалициловая кислота

- нестероидные противовоспалительные препараты

- неселективные ингибиторы фосфодиэстеразы, такие как пентоксифиллин;

- селективные ингибиторы фосфодиэстеразы-3, такие как цилостазол и анагрелид

- тиклопидин

- клопидогрел

- антагонисты гликопротеина IIb/IIIa, такие как абциксимаб, эптифибатид и тирофибан

- дефибротид

Пациенты, получающие антикоагулянтную терапию или прочие ингибиторы агрегации тромбоцитов в соответствии с общепринятой медицинской практикой, должны находиться под постоянным контролем параметров коагуляции.

Показано, что внутривенная инфузия илопроста не влияет на фармакокинетику дигоксина в многократных дозах, назначаемых внутрь, и илопрост не влияет на фармакокинетику одновременно назначаемого тканевого активатора плазминогена (t-PA).

***Специальные предупреждения***

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

Артериальная гипотензия

В ходе применения препарата ВЕБУЛИС необходимо мониторировать показатели артериального давления. Следует внимательно наблюдать за пациентами с исходно низким системным артериальным давлением и постуральной гипотензией или получающих гипотензивные препараты, во избежание усугубления гипотензии. Не следует назначать ВЕБУЛИС пациентам с уровнем систолического артериального давления менее 85 мм рт.ст.

Врачи должны проявлять настороженность в отношении имеющихся у пациентов сопутствующих заболеваний или применения других лекарственных средств, которые могут усилить риск развития гипотензии и обморока.

Обморок

Илопрост для ингаляционного применения оказывает непродолжительное (от одного до двух часов) сосудорасширяющее действие на легочные сосуды.

Обморок сам по себе является симптомом, характеризующим течение легочной гипертензии, а также может быть обусловлен влиянием терапии. 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. Увеличение случаев обмороков отражает неправильное лечение, недостаточную эффективность и/или ухудшение заболевания. В этом случае следует рассмотреть необходимость коррекции дозы в индивидуальном порядке и/или изменения выбранной терапии.

Пациенты с заболеваниями дыхательных путей

При ингаляции препарата ВЕБУЛИС может повышаться риск развития бронхоспазма, особенно у пациентов с гиперреактивностью бронхов. У пациентов с сопутствующей хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и тяжелыми формами бронхиальной астмы положительный эффект препарата ВЕБУЛИС не установлен. Пациенты с острыми инфекционными процессами в легких, хронической обструктивной болезнью легких и тяжелой бронхиальной астмой должны находиться под тщательным постоянным наблюдением.

Легочная вено-окклюзионная болезнь

Легочные сосудорасширяющие препараты могут значительно ухудшать сердечно-сосудистый статус пациентов с легочной вено-окклюзионной болезнью. Если при ингаляционном введении илопроста возникают симптомы отека легких, следует рассмотреть вероятность ассоциированной вено-окклюзионной болезни. Терапия в этом случае должна быть прекращена.

Нарушение функции печени и почек

Данные по внутривенному введению илопроста указывают на то, что элиминация илопроста снижена у пациентов с печеночной недостаточностью и у пациентов с почечной недостаточностью, нуждающихся в проведении диализа. Рекомендуется тщательно титровать начальную дозу с интервалом между введениями 3-4 часа.

Уровень глюкозы сыворотки

Продолжительная терапия илопрост клатратом для приема внутрь в доклинических исследованиях ассоциирована с незначительным повышением уровней глюкозы натощак. Нельзя исключить подобный эффект у людей при продолжительной терапии ВЕБУЛИС.

Неблагоприятное воздействие ВЕБУЛИС

Чтобы минимизировать случайное воздействие препарата, рекомендуется вводить ВЕБУЛИС с помощью небулайзеров, активируемых вдохом (таких как HaloLite/Prodose, Venta-Neb или I-Neb), и хорошо проветривать помещение.

Новорожденные, младенцы и беременные женщины не должны находиться в комнате, где проводятся ингаляции ВЕБУЛИС.

Контакт с кожей и глазами, проглатывание

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

ВЕБУЛИСсодержит небольшое количество спирта (алкоголя), менее чем 100 мг на одну дозу препарата.

*Применение в педиатрии*

Безопасность и эффективность применения препарата у детей и подростков младше 18 лет не установлена. Доступные данные контролируемых клинических исследований отсутствуют. Поэтому, ВЕБУЛИС не следует применять пациентам младше 18 лет.

*Во время беременности или лактации*

Женщины детородного возраста должны использовать эффективные методы контрацепции во время лечения препаратом ВЕБУЛИС.

Женщинам с легочной гипертензией (ЛГ) следует избегать беременности, поскольку это может привести к опасному для жизни обострению заболевания.

Имеется недостаточное количество данных о применении препарата ВЕБУЛИС у беременных женщин.

В случае наступления беременности, учитывая потенциальную пользу для матери, назначение ВЕБУЛИС в период беременности можно рассматривать только после тщательной оценки риска и пользы у тех женщин, которые решили сохранить беременность, несмотря на известные риски влияния легочной гипертензии на течение беременности.

Не установлено, выделяется ли илопрост и его метаболиты в грудное молоко. Поскольку потенциальный риск для ребенка нельзя исключить, предпочтительно избегать кормления грудью во время лечения препаратом ВЕБУЛИС.

*Особенности влияния препарата на способность управлять транспортным средством и потенциально опасными механизмами.*

Препарат ВЕБУЛИС оказывает значительное влияние на способность управлять транспортными средствами и другими механизмами у пациентов, испытывающих симптомы, связанные с гипотензией, такие как головокружение.

Следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и механизмами во время начала терапии, пока не будут определены особенности индивидуальной реакции на препарат.

**Рекомендации по применению**

|  |  |
| --- | --- |
| **Лекарственное средство** | **Соответствующие устройство для ингаляций для использования** |
| ВЕБУЛИС | Halolite/Prodose | I-Neb AAD | Venta-Neb |

Лечение препаратом ВЕБУЛИС должно назначаться и проводиться под наблюдением врача, имеющего опыт в лечении легочной гипертензии.

***Режим дозирования***

*Взрослые*

В начале лечения препаратом ВЕБУЛИС первая ингаляционная доза илопроста должна составлять 2.5 мкг (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 дозы 5 мкг следует вернуться к дозе 2,5 мкг.

*Ежедневная доза*

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

В зависимости от желаемой дозы на мундштуке и небулайзере продолжительность сеанса ингаляции составляет примерно от 4 до 10 минут.

***Длительность лечения***

Длительность лечения зависит от клинического состояния и усмотрения врача. При ухудшении самочувствия пациента на данном лечении следует рассмотреть необходимость внутривенного введения простациклина.

***Особые категории пациентов***

*Пациенты с нарушением функции печени*

Элиминация илопроста уменьшается у пациентов с нарушением функции печени.

Во избежание нежелательного накопления препарата в течение дня, при подборе начальной дозы препарата у данных пациентов необходимо принимать специальные меры предосторожности.

Начальная доза должна составлять 2.5 мкг используя ВЕБУЛИС с интервалом 3-4 ч между применением (что соответствует назначению максимум 6 раз в день). Впоследствии можно осторожно уменьшить интервалы между приемами, с учетом индивидуальной переносимости препарата. Если показано дальнейшее увеличение дозы до 5 мкг, интервалы между приемами 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 назначении.

*Пациенты с нарушением функции почек*

У пациентов с клиренсом креатинина >30 мл/мин нет необходимости корригировать дозу препарата. Применение препарата ВЕБУЛИС у пациентов с клиренсом креатинина ≤30 мл/мин не изучалось. Данные с применением внутривенного илопроста указывают, что элиминация илопроста снижается у пациентов с почечной недостаточностью, нуждающихся в проведении диализа. Следовательно, следует придерживаться тех же рекомендаций по дозированию, что и у пациентов с нарушением функции печени.

***Указание на наличие риска симптомов отмены***

В случае прекращения лечения препаратом ВЕБУЛИСнельзя полностью исключить риск развития «ребаунд эффекта» («эффекта отмены»).

При отмене терапии илопростом для ингаляционного применения следует внимательно наблюдать за пациентами и рассмотреть проведение альтернативной терапии для пациентов с критическим состоянием.

***Метод и путь введения***

ВЕБУЛИС предназначен для ингаляций с помощью небулайзера.

Чтобы минимизировать случайное воздействие препарата, рекомендуется хорошо проветривать помещение.

Готовый к применению раствор назначается через соответствующий прибор для ингаляций (небулайзер), как это описано ниже.

Пациенты, достигшие стабильного состояния на одном типе небулайзера не должны переходить на другой тип без консультации лечащего врача, поскольку при различных типах небулайзера наблюдается образование аэрозоля с незначительными отличиями в физических характеристиках и доставке раствора, которая может быть быстрее.

* **Небулайзера HaloLite и Prodose**

Две системы небулайзеров со сжатым воздухом, HaloLite и Prodose, оказались подходящими небулайзерами для введения илопроста. В обеих системах массовый медианный аэродинамический диаметр капли аэрозоля (MMAD) с илопростом составлял от 2,6 до 2,7 мкм. Для каждого сеанса ингаляции содержимое одной ампулы 2 мл илопроста переносится в камеру для препарата непосредственно перед использованием. HaloLite и Prodose - дозиметрические системы. Они останавливаются после завершения введения предварительно установленной дозы. Время ингаляции зависит от дыхания пациента.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Устройство | Доза илопроста в мундштуке | Время ингаляции |
| HaloLite и Prodose | 2.5 мкг | 4 – 5 мин |
| 5 мкг | 8 – 10 мин |

В начале лечения ВЕБУЛИС с использованием HaloLite и Prodose рекомендуется завершить два цикла ингаляции с предварительно установленной программой дозировки 2,5 мкг илопроста через мундштук небулайзера с использованием ампулы 2 мл ВЕБУЛИС с двумя цветными кольцами (белый - розовый). Если эта доза хорошо переносится, дозу увеличивают до 5 мкг илопроста с использованием 2 мл ампулы ВЕБУЛИС и поддерживают эту дозу. В случае плохой переносимости дозы 5 мкг, доза должна быть уменьшена до 2,5 мкг илопроста.

* **Небулайзер I-Neb AAD**

Система I-Neb AAD представляет собой портативный ручной небулайзер с вибрационной меш-системой. Эта система генерирует аэрозоль с помощью ультразвука, который получается при прохождении раствора через сетку. Было показано, что небулайзер I-Neb AAD подходит для применения препарата ВЕБУЛИС. Массовый медианный аэродинамический диаметр (ММАД) составляет 2,1 мкм.

Доза, поставляемая системой I-Neb, контролируется камерой для лекарства в комбинации с контрольным диском. Каждая камера и контрольный диск имеют соответствующую цветовую маркировку.

*ВЕБУЛИС раствор для небулайзера (1 мл ампула)*

В начале лечения ВЕБУЛИС с системой I-Neb первая ингаляционная доза должна быть 2,5 мкг илопроста полученной через мундштук небулайзера с использованием 1 мл ампулы ВЕБУЛИС 10 мкг /мл. Если эта доза хорошо переносится, дозу можно увеличить до 5 мкг илопроста с использованием 1 мл ампулы ВЕБУЛИС и поддерживать эту дозу. В случае плохой переносимости дозы 5 мкг, доза должна быть уменьшена до 2,5 мкг илопроста.

Этот небулайзер контролирует ритм дыхания для определения времени аэрозольного импульса, необходимого для доставки предварительно установленной дозы 2,5 или 5 мкг илопроста.

Для дозы 2.5 мкг препарата ВЕБУЛИС используется камера красного цвета вместе с красным контрольным диском. Для дозы 5 мкг препарата ВЕБУЛИС используется камера фиолетового цвета вместе с фиолетовым контрольным диском.

При каждой ингаляции с I-Neb AAD, содержимое одной ампулы 1 мл ВЕБУЛИС с двумя окрашенными кольцами (белый-желтый) добавляется в камеру для препарата непосредственно перед ингаляцией.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Устройство | Доза илопроста в мундштуке | Время ингаляции |
| I-Neb AAD | 2.5 мкг | 3.2 мин |
| 5 мкг | 6.5 мин |

* **Небулайзер Venta-Neb**

Venta-Neb, портативный ультразвуковой небулайзер с питанием от батарей может использоваться для введения ВЕБУЛИС (2 мл в ампуле). Массовый медианный аэродинамический диаметр (ММАД) составляет 2,6 мкм.

Для каждой ингаляции при вдыхании с Venta-Neb содержимое одной 2 мл ампулы ВЕБУЛИС с двумя цветными кольцами (белый - розовый) переносят в камеру непосредственно перед употреблением.

Можно использовать две программы:

Программа Р1 1:5 мкг активного вещества через мундштук за 25 ингаляционных циклов.

Программа P2 2:2,5 мкг активного вещества через мундштук за 10 циклов ингаляции.

Выбор предварительно заданной программы производится врачом.

Venta-Neb указывает, когда необходимо вдохнуть, с помощью оптического и акустического сигнала. Он останавливается после завершения введения предварительно установленной дозы.

Для получения оптимального размера капель для введения ВЕБУЛИС должна применяться зеленая отражательная пластина. Для получения дополнительной информации обратитесь к инструкции по эксплуатации небулайзера Venta-Neb.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Устройство | Доза илопроста в мундштуке | Время ингаляции |
| Venta-Neb | 2.5 мкг | 4 мин |
| 5 мкг | 8 мин |

**Другие небулайзеры**

Эффективность и переносимость ингалируемого илопроста при введении другими системами небулайзеров, с отличающимися параметрами небулизации раствора илопроста, не была установлена.

В целом, небулайзеры, которые подходят для проведения ингаляционной терапии раствором препарата ВЕБУЛИС, – это сертифицированные небулайзеры компрессорного типа, ультразвуковые или небулайзеры, основанные на вибрационной технологии.

Небулайзеры, подходящие для ингаляционного введения ВЕБУЛИС, должны соответствовать следующим требованиям:

 - обеспечивать доставку илопроста через мундштук в дозе 2.5 мкг или 5 мкг в течение периода времени приблизительно от 4 до 10 мин

 - средний размер частиц аэрозоля должен составлять 1-5 мкм.

Переход на другой тип ингалятора следует производить под наблюдением лечащего врача.

***Меры, которые необходимо принять в случае передозировки***

*Симптомы*

Не сообщалось о случаях передозировки. Симптомы передозировки в основном связаны с сосудорасширяющим эффектом илопроста. Наиболее часто наблюдаемыми симптомами при передозировке являются головокружение, головная боль, покраснение, тошнота, боль в челюсти или боль в спине. Также могут отмечаться гипотензия, повышение артериального давления, брадикардия или тахикардия, рвота, диарея и боль в конечностях.

*Лечение*

Специфический антидот неизвестен.

Рекомендуется перерыв в применении илопроста, мониторирование состояния пациента и проведение симптоматической терапии.

***Рекомендации по обращению за консультацией к медицинскому работнику для разъяснения способа применения лекарственного препарата***

При возникновении каких-либо дополнительных вопросов по использованию этого лекарства, необходимо обратиться к врачу.

**Описание нежелательных реакций, которые проявляются при стандартном применении ЛП и меры, которые следует принять в этом случае**

Резюме профиля безопасности

Помимо местных нежелательных реакций, являющихся результатом ингаляционного пути введения илопроста, такими как кашель, нежелательные реакции на препарат обусловлены фармакологическими особенностями простациклинов.

Наиболее частыми нежелательными реакциями были вазодилатация (включая гипотензию), головная боль и кашель.

*Очень часто (≥ 1/10)*

- кровотечения\*§

- головная боль

- вазодилатация

- дискомфорт за грудиной/боли за грудиной, кашель

- тошнота

- боль в челюсти/тризм

- периферические отеки§

*Часто (≥ 1/100, <1/10):*

- головокружение

- тахикардия, ощущение сердцебиение

- гипотензия\*, обморок §

- одышка, фаринго-ларингеальная боль, раздражение в горле

- диарея, рвота, раздражение слизистой оболочки рта и языка, включая боль

- сыпь

-боль в спине

*С неизвестной частотой*

- тромбоцитопения

- реакции гиперчувствительности

- бронхоспазм\*/ свистящее дыхание, заложенность носа

- извращение вкуса

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

§ См. «Описание нежелательных реакций»

Описание отдельных нежелательных реакций

Случаи кровотечений (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. Отмечались смертельные случаи церебральных и интракраниальных кровотечений.

Обморок часто является симптомом самого заболевания, но также может быть обусловлен влиянием терапии. Повышение частоты появления обморока может быть обусловлено ухудшением заболевания или недостаточным эффектом препарата.

Периферические отеки очень часто являются симптомом самого заболевания, но также могут быть обусловлены влиянием терапии. Появление периферических отеков может быть обусловлено ухудшением заболевания или недостаточным эффектом препарата.

**При возникновении нежелательных лекарственных реакций обращаться к медицинскому работнику, фармацевтическому работнику или напрямую в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов**

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

<http://www.ndda.kz>

**Дополнительные сведения**

***Состав лекарственного препарата***

Одна ампула (2 мл) содержит

*активное вещество* – илопрост1 0.020 мг (20 мкг)

*вспомогательные вещества:* этанол, трометамол, натрия хлорид, кислота хлороводородная2, вода для инъекций.

1 Количество указано для илопроста с количественным содержанием 100 %

2 Необходимое количество 2 М кислоты хлороводородной для корректировки значения рН

***Описание внешнего вида, запаха, вкуса***

# Прозрачный бесцветный раствор, практически свободный от видимых частиц.

# Форма выпуска и упаковка

По 2 мл препарата помещают в ампулы из бесцветного стекла (тип I) вместимостью 3 мл с двумя линиями для разлома – розового и белого цвета.

По 30 ампул вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках помещают в пачку картонную с разделителем для фиксирования ампул.

**Срок хранения**

2 года

Не применять по истечении срока годности!

***Условия хранения***

Хранить при температуре не выше 25°С.

Хранить в недоступном для детей месте!

**Условия отпуска из аптек**

По рецепту

**Сведения о производителе**

Deva Holding A.S.,

Dumlupınar Mahallesi, Ankara Caddesi No: 2, Картепе,Коджаэли, Турция

тел.:+ 90 212 692 92 92

факс: +90 212 697 00 24

 е-mail: deva.pv@pleksus.com

**Держатель регистрационного удостоверения**

Deva Holding A.S.,

34303 Кючюкчекмедже, Стамбул, Турция

тел.:+ 90 212 692 92 92

факс: +90 212 697 00 24

е-mail: deva.pv@pleksus.com

**Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения)  по качеству лекарственных  средств  от потребителей и  ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства**

ТОО «Saa Pharma»,

050010, г. Алматы, пр. Достык, 38, оф. № 705, Бизнес-центр KDC

тел.: +7 (727) 345 10 12

моб.: +7 (701) 922-60-63

е-mail: info@saapharma.kz