Иломедин



Код АТХ:

- B01AC11

Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Илопрост

Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр[МНН] Википедия[МНН] Реестр ЕАЭС
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

Форма выпуска:

Концентрат для приготовления раствора для инфузий прозрачный, бесцветный или почти бесцветный.

	1 амп. (1 мл)
илопроста трометамол	27 мкг,
что соответствует содержанию илопроста	20 мкг

Вспомогательные вещества: трометамол, этанол 96%, натрия хлорид, хлористоводородная кислота 0.1М, вода д/и.

1 мл - ампулы бесцветного стекла вместимостью 1 мл (1) - поддоны картонные (1) - пачки картонные.
1 мл - ампулы бесцветного стекла вместимостью 1 мл (5) - поддоны картонные (1) - пачки картонные.
1 мл - ампулы бесцветного стекла вместимостью 1 мл (5) - поддоны картонные (4) - пачки картонные.

Концентрат для приготовления раствора для инфузий прозрачный, бесцветный или почти бесцветный.

	1 амп. (2.5 мл)
илопроста трометамол	67 мкг,
что соответствует содержанию илопроста	50 мкг

Вспомогательные вещества: трометамол, этанол 96%, натрия хлорид, хлористоводородная кислота 0.1М, вода д/и.

2.5 мл - ампулы бесцветного стекла вместимостью 3 мл (1) - поддоны картонные (1) - пачки картонные.
2.5 мл - ампулы бесцветного стекла вместимостью 3 мл (5) - поддоны картонные (1) - пачки картонные.
2.5 мл - ампулы бесцветного стекла вместимостью 3 мл (5) - поддоны картонные (4) - пачки картонные.

Фармакотерапевтическая группа:

- Интермедианты

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 вазодилатации, 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 (ФНОα).

Фармакокинетика

Распределение

Равновесная концентрация в плазме крови достигается очень быстро, через 10-20 мин после начала в/в инфузий. Время ее достижения линейно зависит от скорости инфузий, при скорости инфузий 3 нг/кг/мин достигается концентрация, приблизительно равная 135±24 пг/мл. После окончания инфузий концентрация илопроста в плазме очень быстро снижается (это обусловлено очень высокой интенсивностью его метаболизма). Метаболический клиренс составляет примерно 20±5 мл/кг/мин. $T_{1/2}$ из плазмы крови в терминальной фазе распределения составляет около 0.5 ч. Через 2 ч после прекращения инфузий содержание лекарственного вещества составляет менее 10% от равновесной концентрации. Связывание с альбуминами плазмы крови составляет 60%.

Метаболизм

Илопрост метаболизируется, главным образом, путем Р-окисления боковой карбоксильной цепи. В неизмененном 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 в/в введения или вдыхания.

Выведение

Выведение илопроста после в/в инфузий у субъектов с нормальной функцией почек и печени в большинстве случаев характеризуется двухфазным профилем со средними $T_{1/2}$ продолжительностью, соответственно, 3-5 мин и 15-30 мин. 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 в/в инфузий выведение общей радиоактивности составило 81%, при этом 68% было выведено с мочой, а 12% - с калом. Элиминация метаболитов из плазмы и выведение их с мочой имеют двухфазный характер, причем $T_{1/2}$ из плазмы составляет в первую фазу около 2 ч, во вторую - около 5 ч, а для мочи - соответственно 2 и 18 ч.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

При почечной недостаточности

В исследовании с использованием в/в 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 нарушении функции печени

Поскольку илопрост интенсивно метаболизируется в печени, изменения печеночной функции влияют на концентрацию препарата в плазме крови. Результаты исследования с в/в 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 к применению:

— 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.

Относится к болезням:

- Ангина
- Окклюзия
- Тромбоз

Противопоказания:

— 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 ИБС или нестабильная стенокардия; инфаркт миокарда в течение последних 6 месяцев; острая сердечная недостаточность или хроническая застойная сердечная недостаточность II-IV стадии (по классификации NYHA); тяжелые нарушения ритма сердечных сокращений;

— подозрение на застойные явления в малом круге кровообращения;

— период лактации;

— беременность;

— повышенная чувствительность к илопросту или другим компонентам препарата.

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.

При почечной недостаточности, требующей диализа, и при циррозе печени выведение илопроста снижается.

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 Иломедина.

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 инфузий в периферическую вену или установленный в центральной вене катетер. Скорость введения (доза) зависит от индивидуальной переносимости и составляет 0.5-2.0 нг/кг массы тела/мин.

Необходимо контролировать АД и ЧСС в начале инфузий 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 инфузий рассчитывают исходя из массы тела при максимальной переносимой дозе в пределах от 0.5 до 2.0 нг/кг/мин.

В зависимости от частоты таких побочных реакций, как головная боль, тошнота или снижение АД, скорость инфузии следует уменьшать до максимально переносимой. При развитии тяжелых побочных реакций 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/ч) 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.

Масса тела (кг)	**Доза (нг/кг/мин)**			
	0.5	**1.0**	**1.5**	**2.0**
	Скорость инфузии (мл/ч)			
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/ч) 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.

Масса тела, (кг)	**Доза (нг/кг/мин)**			
	0.5	**1.0**	**1.5**	**2.0**
	Скорость инфузии (мл/ч)			
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
ПО	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.

Побочное действие:

Наиболее часто наблюдающимися нежелательными реакциями (≥10%), отмеченными при применении Иломедина в клинических исследованиях, являлись головная боль, приливы, тошнота, рвота, гипергидроз. Обычно эти побочные эффекты возникают в начале лечения при подборе максимально переносимой дозы и быстро исчезают с уменьшением дозы.

Наиболее серьезными нежелательными реакциями, отмеченными при применении Иломедина, являлись цереброваскулярные нарушения, инфаркт миокарда, тробоэмболия легочной артерии, сердечная недостаточность, судороги, гипотензия, тахикардия, бронхиальная астма, стенокардия, отдышка и отек легких.

Другая группа побочных эффектов 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.

Нежелательные побочные эффекты, отмеченные при применении Иломедина в ходе клинических исследований, распределены по частоте возникновения в соответствии со следующей градацией: очень частые (≥1/10), частые (≥1 /100 и <1/10), нечастые (≥1/1000 и <1/100, редкие (≥1/10 000 и <1/1000), очень редкие (<1/10 000).

Профиль безопасности Иломедина оценивается на основе объединенных данных клинических исследований и постмаркетингового применения.

Приблизительные 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. Данные получены 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 с облитерирующим тромбангиитом.

Очень частые	**Частые**	**Нечастые**	**Редкие**
Нарушения метаболизма и питания			
	снижение аппетита		
Нервная система			
головная боль	апатия, спутанность сознания, головокружения/вертиго, парестезия/повышенная кожная чувствительность, гиперестезия/чувство жжения, беспокойство/возбуждение, заторможенность, сонливость	судороги*, обмороки, тремор, беспокойство, депрессия, галлюцинации, мигрень	
Со стороны органа зрения			
		нарушение четкости зрения, раздражение слизистой оболочки глаз, боль в глазах	
Со стороны органа слуха			
			вестибулярные нарушения
Со стороны сердечно-сосудистой системы			
приливы	гипотензия*, тахикардия, брадикардия, стенокардия*, повышенное АД	инфаркт миокарда*, сердечная недостаточность*, аритмия/экстрасистолия, цереброваскулярные нарушения*/цереброваскулярная ишемия, тромбоз глубоких вен, эмболия легочной артерии*	
Со стороны системы кроветворения			
		тромбоцитопения	

Со стороны дыхательной системы:			
	одышка*	бронхиальная астма*, отек легких*	кашель
Со стороны ЖКТ			
тошнота, рвота	диарея, абдоминальный дискомфорт/боль	диарея с кровью, ректальное кровотечение, диспепсия, ректальные тенезмы, запор, отрыжка, дисфагия, сухость во рту/изменение вкуса	проктит
Со стороны печени и желчевыводящих путей			
		желтуха	
Со стороны кожи и подкожных тканей			
гипергидроз		зуд	
Со стороны костно-мышечной системы			
	боль в жевательных мышцах/тризм, миалгия, артралгия	тетания, мышечные спазмы, гипертонус	
Со стороны мочевыделительной системы			
		боль в области почек, везикальные тенезмы, изменения в показателях мочи, дизурия, нарушения со стороны мочевыводящих путей	
Общая патология и местные реакции			
	боль, гипертермия, повышение температуры тела, ощущение тепла, общая слабость/недомогание, озноб, утомляемость/усталость, жажда, местные реакции (эритема, боль, флебит)	реакции гиперчувствительности	

* Сообщалось об угрожающих жизни последствиях или летальном исходе.

Илопрост может провоцировать стенокардию, особенно у пациентов с ИБС. Применение илопроста в комбинации с ингибиторами агрегации тромбоцитов, гепарином или антикоагулянтами непрямого действия (производными кумарина) повышает риск кровотечения.

Передозировка:

Симптомы: возможно снижение или повышение АД, а также головная боль, приток крови к лицу, тошнота, рвота и диарея, брадикардия или тахикардия, боль в голенях или в спине.

Лечение: рекомендуется прерывание инфузии, дальнейшее мониторирование пациентов и симптоматическая терапия. Специфические антидоты неизвестны.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Иломедин не следует назначать женщинам при беременности и в период 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.

Т.к. 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.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

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 удастся 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, НПВП, ингибиторами фосфодиэстеразы и вазодилататорами из группы нитратов, например, молсидомином), может повысить риск кровотечения. В подобном случае инфузию Иломедина следует прекратить.

Применение ацетилсалициловой кислоты в дозе до 300 мг/сут 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 ГКС, 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 и меры предосторожности:

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 па 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.

Использование в педиатрии

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

При нарушениях функции почек

При **почечной недостаточности, требующей диализа** выведение илопроста снижается. В этих случаях необходимо снизить рекомендуемую дозу в 2 раза.

При нарушениях функции печени

При **циррозе печени** выведение илопроста снижается. В этих случаях необходимо снизить рекомендуемую дозу в 2 раза.

Применение в детском возрасте

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

Условия хранения:

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 30°С.

Срок годности:

4 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: http://drugs.thead.ru/Ilomedin