Вентавис

Код АТХ:

- B01AC11

Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Илопрост

Полезные ссылки:

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

Форма выпуска:

Раствор для ингаляций бесцветный или слабоокрашенный, прозрачный, свободный от частиц.

	1 мл
илопрост	10 мкг

Вспомогательные вещества: трометамол - 121 мкг, этанол 96% - 810 мкг, натрия хлорид - 9 мг, хлористоводородная кислота 1М - 510 мкг, вода д/и - 992.849 мг.

2 мл - ампулы бесцветного стекла вместимостью 3 мл (6) - поддоны (5) - пачки картонные.
2 мл - ампулы бесцветного стекла вместимостью 3 мл (6) - поддоны (5) - упаковки картонные (3) - пачки картонные.

Фармакотерапевтическая группа:

- Гематотропные средства

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Антиагрегант. Синтетический аналог простациклина. Препарат ингибирует агрегацию тромбоцитов, адгезию

тромбоцитов и реакции высвобождения растворимых молекул адгезии; расширяет артериолы и венулы; увеличивает плотность капилляров и снижает повышенную сосудистую проницаемость, вызванную такими медиаторами как серотонин или гистамин на уровне микроциркулярного 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 препарата Вентавис 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 АД было минимальным.

Фармакокинетика

Всасывание

При ингаляционном назначении препарата пациентам с легочной гипертензией (доза илопроста, доставляемая через мундштук, 5 мкг, продолжительность ингаляции от 4.6 до 10.6 мин). C_{max} илопроста в сыворотке определялась к моменту окончания ингаляции и составляла 100-200 пг/мл. Концентрация илопроста снижается по мере выведения препарата ($T_{1/2}$ составляют примерно 5-25 мин). В интервале от 30 мин до 1 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 применением препарата.

После в/в инфузии кажущийся V_d в равновесном состоянии у здоровых добровольцев составил от 0.6 до 0.8 л/кг. В диапазоне концентраций от 30 до 3000 пг/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 применением препарата.

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

После в/в введения илопрост в большей степени подвергается метаболизму, главным образом, путем β-окисления боковой карбоксильной цепи. В неизмененной форме препарат не выводится. Главный метаболит - тетранорилопрост, который обнаруживается в моче в свободном виде и конъюгированной форме в виде 4 диастереоизомеров. Как показали экспериментальные исследования у животных, тетранорилопрост фармакологически не активен.

По результатам исследований in vitro участие цитохрома P450 в метаболизме илопроста минимально.

Выведение

В настоящее время отсутствуют исследования, выполненные с ингаляционным применением препарата.

Выведение илопроста после в/в инфузии у пациентов с нормальной функцией почек и печени в большинстве случаев характеризуется двухфазным профилем со средними $T_{1/2}$ 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 использованием илопроста, меченного ^3H, у здоровых добровольцев. После в/в инфузии выведение общей радиоактивности составило 81%, при этом 68% было выведено с мочой, а 12% - с калом. Выведение метаболитов происходит в две фазы, для которых расчетные $T_{1/2}$ составляют около 2 ч и 5 ч (плазма) и около 2 ч и 18 ч (моча).

Фармакокинетика в особых клинических случаях

В исследовании с в/в введением илопроста было показано, что у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, находящихся на периодическом диализе, клиренс препарата (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).

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

Возраст и пол не имеют клинического значения для фармакокинетики илопроста.

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 эмболии легочной артерии при отсутствии возможности хирургического лечения.

Относится к болезням:

- Гипертензия
- Тромбоз

Противопоказания:

— патологические состояния, при которых воздействие препарата Вентавис на тромбоциты может повысить риск кровотечения (в т.ч. язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в фазе обострения, травма, внутричерепное кровоизлияние);

— тяжелая ИБС 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;

— дети и подростки до 18 лет (в связи с тем, что опыт применения ограничен);

— повышенная чувствительность к илопросту или другим компонентам препарата.

С *осторожностью*

— нарушение функции печени и почечная недостаточность у пациентов, нуждающихся в проведении диализа;

— артериальная гипотензия;

— ХОБЛ;

— тяжелая бронхиальная астма.

Способ применения и дозы:

Препарат Вентавис используется для длительной терапии.

Готовый к применению раствор назначается через соответствующий прибор для ингаляций (небулайзер). Предшествующую терапию следует скорректировать в соответствии с индивидуальными потребностями пациента.

Взрослые: в начале лечения Вентависом первая ингаляционная доза илопроста должна составлять 2.5 мкг (доставляемой 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.

Выведение 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. Рекомендуется осторожное титрование начальной дозы с интервалом между введениями 3-4 ч.

Начальная доза должна составлять 2.5 мкг с интервалом между введениями 3-4 ч (что соответствует назначению 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 назначении.

У **пациентов с КК > 30 мл/мин** нет необходимости корригировать дозу препарата. Применение препарата Вентавис у **пациентов с КК ≤ 30 мл/мин** в клинических исследованиях не изучалось. Выведение илопроста снижается у **пациентов с почечной недостаточностью, нуждающихся в проведении диализа**. Рекомендации по дозированию такие же, как у пациентов с нарушением функции печени.

Инструкции по введению препарата

Для выполнения каждой ингаляции необходимо использовать новую ампулу препарата Вентавис. Содержимое ампулы необходимо полностью перелить в камеру небулайзера непосредственно перед использованием.

Необходимо строго соблюдать инструкции по гигиене и очистке ингалятора, предоставленные производителем устройства.

Раствор для небулайзера, не использованный для ингаляции, необходимо вылить.

В целом, небулайзеры, которые подходят для проведения ингаляционной терапии раствором препарата Вентавис, - это сертифицированные небулайзеры компрессорного типа, ультразвуковые или 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 Вентавис в небулайзерах, снабженных фильтром или ингаляционно-пусковой системой, а также хорошо проветривать помещение.

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

Побочное действие:

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

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

Характеристика частоты нежелательных реакций, наблюдавшихся в клинических исследованиях, следующая: очень часто (>1/10); часто (≥1/100 и <1/10). Для нежелательных эффектов, выявленных только в ходе пострегистрационных наблюдательных программ и для которых не удается оценить частоту, указано "частота неизвестна". В каждой группе частоты нежелательных эффектов нежелательные реакции представлены в порядке уменьшения их значимости. Данные о нежелательных реакциях, представленных ниже, основаны на объединенных данных клинических исследований II и III фазы (количество пациентов, принимавших препарат - 131) и данных, полученных в ходе пострегистрационных наблюдательных программ.

Очень часто (≥1/10)	Часто (≥1/100, <1/10)	Частота неизвестна
Со стороны системы кроветворения		
Кровотечения**		Тромбоцитопения
Со стороны иммунной системы		
		Реакции гиперчувствительности

Со стороны нервной системы		
Головная боль	Головокружение	
Со стороны сердечно-сосудистой системы		
Вазодилатация	Артериальная гипотензия* Обморок** Тахикардия Ощущение сердцебиения	
Со стороны дыхательной системы		
Боли в грудной клетке Кашель	Одышка Фаринго-ларингеальная боль Раздражение в глотке	Бронхоспазм*/свистящее дыхание, заложенность носа
Со стороны пищеварительной системы		
Тошнота	Диарея Рвота Раздражение слизистой оболочки рта и языка, включая боль	Извращение вкуса
Со стороны кожи и подкожных тканей		
	Сыпь	
Со стороны костно-мышечной системы		
Боль в челюсти/тризм	Боль в спине	
Общие реакции		
Периферические отеки		

* - данные нежелательные эффекты 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, версия 14.0.

** - 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. Сообщалось о случаях кровоизлияния в головной мозг и внутричерепного кровоизлияния с летальным исходом. В ходе клинических исследований сообщалось о случаях возникновения периферических отеков у 19.1% пациентов, принимавших илопрост, и у 22.2% 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.

Передозировка:

О случаях передозировки не сообщалось.

Симптомы: в случае передозировки можно ожидать развитие гипотензивной реакции, а также головной боли, приливов крови, тошноты, рвоты и диареи. Подъем АД, брадикардия или тахикардия, боль в конечностях или спине также могут отмечаться при передозировке препарата.

Лечение: специфический антидот неизвестен. Рекомендуется перерыв в применении илопроста, мониторирование состояния пациента и проведение симптоматической терапии.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Женщины с легочной гипертензией должны избегать наступления беременности, т.к. это может привести к угрожающему жизни обострению болезни. Имеется недостаточное количество данных о применении препарата Вентавис у беременных женщин. При наступлении беременности Вентавис 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.

В настоящее время адекватные данные по применению препарата Вентавис у беременных отсутствуют. В исследованиях у животных было показано наличие репродуктивной токсичности. Так, в исследованиях у крыс по оценке эмбрио- и фетотоксичности продолжительное в/в введение илопроста приводило к аномалиям отдельных фаланг пальцев на передних лапах у нескольких плодов родившихся животных без наличия дозозависимости. Эти

аномалии не рассматриваются как следствие истинного тератогенного воздействия. Наиболее вероятно, они связаны с индуцированным илопростом замедлением роста во время позднего органогенеза из-за гемодинамических нарушений в фетоплацентарном комплексе. У выращенного потомства не наблюдалось нарушений постнатального развития и репродуктивной функции. Это указывает на то, что замедление роста может быть скомпенсировано в постнатальный период развития. В сравнительных исследованиях по оценке эмбриотоксичности у кроликов и обезьян не было обнаружено аномалий пальцев или других явных структурных аномалий, даже после введения существенно более высоких доз препарата, во много раз превышавших дозы для человека.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

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

Илопрост может усиливать антигипертензивный эффект вазодилататоров и других антигипертензивных препаратов. Необходимо соблюдать осторожность при одновременном применении Вентависа 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, НПВП, ингибиторы фосфодиэстеразы и вазодилататоры из группы нитратов) может повышать риск кровотечения. Пациенты, получающие антикоагулянтную терапию или прочие ингибиторы агрегации тромбоцитов в соответствии с принятой медицинской практикой, должны находиться под постоянным контролем параметров коагуляции.

Предшествующее назначение ацетилсалициловой кислоты внутрь в дозе до 300 мг/сут в течение 8 дней не влияет на фармакокинетику илопроста. В исследовании у животных было выявлено, что назначение 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 ГКС, в то время как подавляющее влияние на агрегацию тромбоцитов остается неизменным. Значение этих данных для применения препарата Вентавис 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 и меры предосторожности:

Следует избегать контакта препарата Вентавис 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.

Риск обморока

В ходе применения препарата необходимо мониторировать показатели жизненно важных функций.

Следует внимательно наблюдать за пациентами с исходно низким системным АД во избежание усугубления гипотензии. Не следует назначать Вентавис пациентам с уровнем систолического АД 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 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. Возникновение же обмороков при физической нагрузке отражает "провалы" в проводимой терапии; в этом случае следует рассмотреть необходимость коррекции и/или изменения выбранной терапии.

Бронхоспазм

При ингаляции препарата Вентавис может повышаться риск развития бронхоспазма, особенно у пациентов с гиперреактивностью бронхов. У пациентов с сопутствующей ХОБЛ и тяжелыми формами бронхиальной астмы положительный эффект препарата Вентавис 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

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

Если при ингаляционном введении илопроста у пациентов с легочной гипертензией возникают симптомы отека легких, следует рассмотреть вероятность ассоциированного тромбоза легочных вен. Терапия в этом случае должна быть прекращена.

Применение препарата Вентавис не рекомендовано пациентам с нестабильной легочной гипертензией с сопутствующей тяжелой правопредсердной недостаточностью в случае усугубления правопредсердной 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.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению 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.

При нарушениях функции почек

У пациентов с КК > 30 мл/мин нет необходимости корригировать дозу препарата. Применение препарата Вентавис у пациентов с КК < 30 мл/мин в клинических исследованиях не изучалось. Выведение илопроста снижается упациентов с почечной недостаточностью, нуждающихся в проведении диализа. Рекомендации по дозированию такие же, как у пациентов с нарушением функции печени.

При нарушениях функции печени

Выведение 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. Рекомендуется осторожное титрование начальной дозы с интервалом между введениями не менее 3 ч.

Начальная доза должна составлять 2.5 мкг с интервалом между введениями не менее 3 ч (что соответствует назначению 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 как минимум 3 ч; затем они могут быть уменьшены с учетом индивидуальной переносимости. Дальнейшее нежелательное накопление препарата после нескольких дней терапии представляется маловероятным благодаря ночному перерыву в назначении

Применение в детском возрасте

Противопоказание: дети и подростки до 18 лет (в связи с тем, что опыт применения ограничен).

Условия хранения:

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 30°С. Не использовать по истечении срока годности.

Срок годности:

2 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

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