

## **Склад**

*діюча речовина:* ілопрост;

1 мл розчину містить 0,027 мг ілопросту трометамолу, що відповідає 20 мкг ілопросту;

*допоміжні речовини:* трометамол, етанол 96 %, натрію хлорид, кислота хлористоводнева розведена, вода для ін'єкцій.

## **Лікарська форма**

Концентрат для розчину для інфузій.

*Основні фізико-хімічні властивості:* прозора рідина, вільна від часток.

## **Фармакотерапевтична група**

Антиагреганти.

Код АТХ В01А С11.

## **Фармакологічні властивості**

*Фармакодинаміка.*

Ілопрост – синтетичний аналог простагліну, фармакологічна дія якого полягає у:

- інгібуванні агрегації, адгезії та реакції вивільнення тромбоцитів;
- дилатації артеріол і венул;
- підвищенні щільності капілярів і зниженні підвищеної судинної проникності у системі мікроциркуляції;
- активізації ендогенного фібринолізу;
- інгібуванні адгезії лейкоцитів після ушкодження ендотелію та накопичення лейкоцитів у пошкодженій тканині, а також зниженні вивільнення вільних кисневих радикалів.

Точний механізм дії не відомий.

*Фармакокінетика.*

Розподіл

Стан рівноваги між введенням та метаболічною інактивацією ілопросту (рівноважна концентрація) досягається через 10–20 хвилин після початку внутрішньовенної інфузії. Рівноважна концентрація у плазмі крові лінійно залежить від дози лікарського засобу, що вводиться за одиницю часу. При дозуванні у 3 нг/кг/хв досягається концентрація, що приблизно становить  $135 \pm 24$  пг/мл. Після закінчення інфузії концентрація ілопросту у плазмі крові дуже швидко знижується (це зумовлено високою інтенсивністю його метаболізму). Метаболічний кліренс діючої речовини з плазми крові становить приблизно  $20 \pm 5$  мл/кг/хв. Період напіввиведення з плазми крові у термінальній фазі становить 0,5 години, внаслідок чого через 2 години після припинення інфузії вміст діючої речовини становить менше 10 % від рівноважної концентрації.

Фармакокінетика ілопросту не залежить від віку та статі хворого, при цьому виведення діючої речовини зменшується у 2–4 рази у пацієнтів із хронічною нирковою недостатністю на діалізній терапії, та у пацієнтів із цирозом печінки. Взаємодія з іншими лікарськими засобами на рівні зв'язування з протеїнами плазми мало вірогідна, оскільки більша частина ілопросту зв'язана з альбумінами плазми крові (зв'язування із протеїнами– 60 %) і досягається тільки надзвичайно низька концентрація вільного ілопросту. Так само, вірогідність впливу терапії ілопростом на біоперетворення інших лікарських засобів є надзвичайно низькою через шляхи метаболізму та малу абсолютну дозу.

### Біотрансформація

Ілопрост метаболізується головним чином шляхом b-окиснення бічного карбоксильного ланцюга. У незміненому вигляді речовина з організму не виводиться. Головний метаболіт – тетранор-ілопрост, що виявляється в сечі у вільній та кон'югованій формі у вигляді чотирьох діастереоізомерів. Тетранор-ілопрост фармакологічно неактивний. Виведення метаболітів ілопросту здійснюється на 80 % нирками та на 20 % – через жовчовивідні шляхи.

### Виведення

Виведення метаболітів з плазми крові та з сечею відбувається у 2 фази, причому час напіввиведення з плазми крові становить під час першої фази приблизно 2 години, другої – 5 годин, а з сечі – відповідно 2 і 18 годин.

### Дані доклінічних досліджень з безпеки

На основі традиційних досліджень щодо вивчення фармакологічної безпеки, токсичності при багаторазовому застосуванні, генотоксичності та канцерогенного потенціалу доклінічні дослідження не виявили жодних специфічних ризиків для людини. Доклінічні ефекти спостерігали тільки після

застосування доз, що значно перевищували максимально допустимі дози для людини. Їх значущість для людей розглядають як незначну.

## **Показання**

Прогресуючий облітеруючий тромбангіт (хвороба Бюргера) при тяжкому порушенні перфузії у разі відсутності показань до реваскуляризації.

## **Протипоказання**

- Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якого іншого компонента лікарського засобу.
- Вагітність.
- Період годування груддю.
- Патологічні стани, при яких дія лікарського засобу на тромбоцити може підвищити ризик кровотечі (наприклад активна пептична виразка, травма, внутрішньочерепний крововилив).
- Тяжка ішемічна хвороба серця або нестабільна стенокардія.
- Інфаркт міокарда протягом останніх 6 місяців.
- Гостра або хронічна застійна серцева недостатність II-IV ступеня (за класифікацією Нью-Йоркської кардіологічної асоціації).
- Тяжкі порушення серцевого ритму.
- Підозра на застійні явища в легенях.

Ампутацію, що показана у невідкладному порядку (наприклад при інфікованій гангрені), не слід відкладати на користь спроби терапії лікарським засобом Іломедін.

## **Особливі заходи безпеки**

Введення нерозведеного розчину лікарського засобу Іломедін у навколосудинні тканини може призвести до виникнення реакцій у місці ін'єкції. Слід уникати контакту лікарського засобу Іломедін зі шкірою та очима, також необхідно уникати застосування лікарського засобу перорально і його потрапляння на слизові оболонки. Потрапляючи на шкіру, Іломедін може призвести до тривалої, хоча і безболісної, еритеми. При потрапленні лікарського засобу Іломедін на шкіру її слід негайно промити великою кількістю води або ізотонічного розчину натрію хлориду.

## **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодії**

Ілопрост може підсилювати антигіпертензивну дію b-адреноблокаторів, блокаторів кальцієвих каналів і засобів, що розширюють судини, а також інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту. У разі виникнення небажаної значної артеріальної гіпотензії дозу ілопросту необхідно зменшити.

Судинорозширювальна дія ілопросту знижується, якщо піддослідні тварини попередньо одержували глюкокортикоїди, при цьому вираженість антиагрегаційної дії не змінюється. Значення цих даних для людей поки що не з'ясоване.

Через пригнічення ілопростом агрегації тромбоцитів його застосування у комбінації з антикоагулянтами (наприклад гепарином, похідними кумарину) або іншими інгібіторами агрегації тромбоцитів (такими як ацетилсаліцилова кислота, нестероїдні протизапальні засоби, інгібітори фосфодіестерази або нітровмісні засоби, що розширюють судини, наприклад молсидомін) може підвищити ризик кровотечі. У разі розвитку кровотечі інфузію ілопросту необхідно припинити.

Проведення премедикації ацетилсаліциловою кислотою у дозі до 300 мг на добу протягом 8 днів не чинило жодного впливу на фармакокінетичні властивості ілопросту. Результати клінічних досліджень вказують на те, що інфузії ілопросту не впливають на фармакокінетичні властивості дигоксину у пацієнтів при його багаторазовому пероральному застосуванні. Крім того, ілопрост не чинить жодної дії на фармакокінетичні властивості тканинного активатора плазміногену при одночасному застосуванні.

Хоча не проводилося клінічних досліджень з цього приводу, результати досліджень *in vitro*, що вивчали інгібіторну дію ілопросту на активність ферментів системи цитохрому P450, вказують на те, що ілопрост не пригнічує метаболізм лікарських засобів через ці ферменти.

## **Особливості щодо застосування**

Хворим слід наполегливо рекомендувати відмовитися від паління.

Необхідно взяти до уваги, що у пацієнтів із порушенням функції печінки або нирковою недостатністю, що потребує діалізу, сповільнюється виведення ілопросту з організму (див. розділи «Спосіб застосування та дози» і «Фармакологічні властивості»).

При проведенні терапії лікарським засобом Іломедін для пацієнтів зі зниженим артеріальним тиском необхідно вжити заходів щодо запобігання його подальшого зниження. Хворим з тяжкими захворюваннями серця необхідно перебувати під ретельним наглядом.

Слід враховувати можливість розвитку ортостатичної гіпотензії при переході пацієнтів із горизонтального положення у вертикальне після завершення введення лікарського засобу Іломедін.

У разі, якщо у пацієнта протягом останніх 3 місяців траплялося порушення мозкового кровообігу (наприклад транзиторна ішемічна атака, інсульт), слід ретельно оцінити користь і ризик від лікування (див. також розділ «Протипоказання»).

На даний час є тільки окремі повідомлення щодо застосування дітям та підліткам.

*Важлива інформація щодо окремих допоміжних речовин.*

Лікарський засіб Іломедін містить спирт.

Цей лікарський засіб містить 1,62 мг спирту (етанолу) в кожній ампулі об'ємом 1 мл, тобто кількість, що еквівалентна менш ніж 1 мл пива або вина. Невелика кількість спирту (етанолу) в цьому лікарському засобі не матиме помітного впливу на пацієнта.

Лікарський засіб Іломедін містить менш ніж 1 ммоль натрію (23 мг) на мл, тобто практично не містить натрію.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

Вагітність. Дані про застосування ілопросту вагітним жінкам відсутні. Згідно з результатами доклінічних досліджень, ілопрост демонструє репродуктивну токсичність. Потенційний ризик для людини невідомий. Іломедін протипоказаний жінкам у період вагітності. Жінкам репродуктивного віку необхідно використовувати надійні засоби контрацепції протягом періоду терапії лікарським засобом Іломедін (див. розділ «Протипоказання»).

Годування груддю. Невелика кількість ілопросту проникає у молоко щурів. Невідомо, чи проникає ілопрост у грудне молоко людини. Застосування ілопросту протипоказано жінкам, які годують груддю (див. розділ «Протипоказання»).

Фертильність. Дослідження на тваринах не показали впливу на фертильність чоловіків або жінок.

*Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.*

Невідома.

## **Спосіб застосування та дози**

Лікування лікарським засобом Іломедін слід проводити тільки за умов ретельного спостереження лікарів, які мають досвід такої терапії та ознайомлені із сучасними можливостями для моніторингу серцевої та судинної систем у лікарнях загального профілю або у хірургічних відділеннях з відповідним обладнанням.

### Дозування

Після розведення відповідно до цієї інструкції лікарський засіб Іломедін вводити у вигляді 6-годинної інфузії щоденно у периферичну вену або у встановлений у центральній вені катетер. Доза лікарського засобу, що вводиться за одиницю часу, залежить від індивідуальної переносимості та становить 0,5–2,0 нг ілопросту/кг маси тіла за 1 хвилину.

Протягом перших 2–3 днів слід визначити індивідуальну переносимість препарату – лікування розпочинати з дози 0,5 нг/кг/хв упродовж 30 хвилин. Після цього дозу поступово збільшити на 0,5 нг/кг/хв приблизно через кожні 30 хвилин до досягнення максимальної дози 2,0 нг/кг/хв. Точну швидкість інфузії розраховувати, виходячи з маси тіла, у межах від 0,5 до 2,0 нг/кг/хв (див нижче таблиці швидкості інфузії при використанні інфузійного насоса або автоматичного шприца).

У випадку виникнення таких побічних явищ як головний біль, нудота або небажане зниження артеріального тиску швидкість інфузії необхідно зменшувати, поки не буде підібрана доза, що добре переноситься. При розвитку тяжких побічних реакцій інфузію необхідно припинити. Як правило, дозу, що добре переноситься, підібрану протягом перших 2–3 днів, призначають для лікування на 4 тижні.

Тривалість лікування – до 4 тижнів.

Не рекомендується проводити інфузію безперервно протягом кількох днів через можливість розвитку тахіфілаксії відносно впливу на тромбоцити. При завершенні курсу терапії у таких пацієнтів може виникнути підвищення схильності до агрегації тромбоцитів. Разом з тим повідомлення про будь-які клінічні ускладнення, пов'язані з цими явищами, відсутні.

### Пацієнти з порушеннями функції нирок або печінки

При нирковій недостатності, що вимагає діалізу, і при цирозі печінки виведення ілопросту з організму знижується. У цих випадках необхідно зменшити рекомендовану дозу (наприклад у 2 рази).

## Спосіб застосування

Розчин для інфузії слід готувати щодня, щоб забезпечити його стерильність.

Вміст ампули і розчинник необхідно ретельно змішати.

Необхідно визначати частоту серцевих скорочень (ЧСС) і артеріальний тиск (АТ) на початку інфузій та після кожного збільшення дози.

Залежно від техніки інфузії існують два різні способи розведення вмісту ампули лікарського засобу Іломедін. Концентрація одного з цих розведених розчинів (0,2 мкг/мл) у 10 разів менша, ніж концентрація іншого розчину (2 мкг/мл), і її можна застосовувати тільки в інфузійному насосі (наприклад Інфузоматі®). І навпаки, розчин із вищою концентрацією (2 мкг/мл) вводиться за допомогою автоматичного шприца (наприклад Perfusor®).

## Утилізація

Особливих вимог немає.

## Вказівки щодо застосування

Розчин для інфузії слід готувати безпосередньо перед введенням, щоб забезпечити його стерильність. Лікарський засіб Іломедін вводити тільки після його розведення відповідно до цієї інструкції. У підготовлений до введення інфузійний розчин не можна додавати жодного іншого препарату через можливість взаємодії між лікарськими засобами. Розчин для інфузії слід готувати щодня, щоб забезпечити його стерильність.

Готовий до вживання розчин може бути використаний тільки для одного пацієнта і тільки однієї інфузії. Невикористані вміст ампули та/або розчин для інфузії необхідно утилізувати. Будь-який невикористаний лікарський засіб або матеріали слід утилізувати відповідно до локальних вимог.

Якщо розчин для інфузій не було використано одразу після застосування, медичний працівник, який приготував його, несе відповідальність за час та умови зберігання. Як правило, термін зберігання готового розчину для інфузій не може перевищувати 24 години при температурі 2–8 °С (крім випадків, коли приготування розчину здійснювалося у контрольованих належних асептичних умовах).

При потраплянні лікарського засобу Іломедін на шкіру її слід негайно промити великою кількістю води або ізотонічного розчину натрію хлориду (див. розділ «Особливі заходи безпеки»).

Відповідно від системи для введення, що буде використана, нижче наведені процедури приготування готових розчинів для інфузій.

### Застосування за допомогою інфузійного насоса (наприклад Інфузомат®)

Як правило, готовий до вживання розчин вводиться у вену за допомогою інфузійного насоса (наприклад Інфузомату®).

Вміст ампули 1 мл (тобто 20 мкг) лікарського засобу Іломедін розвести у стерильному ізотонічному розчині натрію хлориду або 5 % розчині глюкози, доводячи кінцевий об'єм розчину для інфузії до 100 мл. Вміст ампули і розчинник необхідно ретельно змішати.

При застосуванні лікарського засобу Іломедін у концентрації 0,2 мкг/мл потрібну швидкість інфузії слід визначати відповідно до описаної схеми залежності дози від маси тіла при дозуванні від 0,5 до 2,0 нг/кг/хв (таблиця 1). Проміжні значення для корекції дози залежно від фактичної маси тіла пацієнта слід визначати таким чином, щоб швидкість інфузії була встановлена у цільовій дозі в нг/кг/хв.

Таблиця 1. Швидкість інфузії (мл/год) для введення різних доз при використанні інфузійного насоса (наприклад Інфузомату®).

Готовий для введення інфузійний розчин 0,2 мкг/мл				
Маса тіла (кг)	Доза (нг/кг/хв)			
	0,5	1,0	1,5	2,0
	Швидкість інфузії (мл/год)			
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

Застосування за допомогою автоматичного шприца (наприклад Perfusor®)

Альтернативно для інфузії можна використовувати також 50-мл автоматичний шприц (наприклад Perfusor®). Для цього вміст 1 ампули лікарського засобу Іломедін (тобто 20 мкг ілопросту) розвести у стерильному ізотонічному розчині натрію хлориду або у 5 % розчині глюкози, доводячи кінцевий об'єм розчину для інфузії до 10 мл. Вміст ампули і розчинник необхідно ретельно змішати.

При застосуванні лікарського засобу Іломедін у концентрації 2 мкг/мл швидкість інфузії слід визначати відповідно до описаної нижче схеми залежності дози від маси тіла при швидкості інфузії від 0,5 до 2,0 нг/кг/хв (таблиця 2). Проміжні значення для корекції дози залежно від фактичної маси тіла пацієнта повинні бути визначені таким чином, щоб швидкість інфузії була встановлена у цільовій дозі в нг/кг/хв.

Таблиця 2. Швидкість інфузії (мл/год) для введення різних доз при використанні автоматичного шприца (наприклад Perfusor®).

Готовий для введення інфузійний розчин 2,0 мкг/мл				
Маса тіла (кг)	Доза (нг/кг/хв)			
	0,5	1,0	1,5	2,0
	Швидкість інфузії (мл/год)			
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
110	1,65	3,3	4,95	6,6

*Діти.*

На даний час наявні тільки окремі випадки застосування лікарського засобу дітям та підліткам.

### **Передозування**

*Симптоми передозування.* Можуть спостерігатися гіпотензивні реакції, а також головний біль, приплив крові до обличчя, нудота, блювання та діарея; можливе підвищення АТ, брадикардія або тахікардія, біль у гомілках і спині.

*Лікування при передозуванні.* Специфічні антидоти невідомі. Рекомендовано припинення інфузії, моніторинг стану та симптоматична терапія.

### **Побічні ефекти**

Загальний профіль безпеки лікарського засобу Іломедін базується на результатах постмаркетингового спостереження та на об'єднаних результатах клінічних досліджень. Зареєстровані випадки базуються на сукупній базі даних від 3325 пацієнтів, яким застосовували ілопрост у ході контрольованих та неконтрольованих клінічних досліджень чи під час реалізації благодійної програми, в основному – пацієнтів літнього віку з поліморбідними станами та оклюзивними захворюваннями периферичних артерій у стадії виражених змін (III та IV стадії) та пацієнтів з облітеруючим тромбангіїтом (див. детальніше в таблиці

3).

Побічними реакціями, що спостерігалися найчастіше ( $\geq 10\%$ ) у ході клінічних досліджень у пацієнтів, які застосовували ілопрост, були головний біль, припливи, нудота, блювання та гіпергідроз. Як правило, вони реєструвалися на початку лікування під час титрування з метою визначення дози, що найкраще переноситься залежно від індивідуальних особливостей пацієнта. Як правило, усі ці побічні реакції зазвичай швидко зникають при зменшенні дози.

Загалом найбільш серйозними побічними реакціями у пацієнтів, які отримували ілопрост, були цереброваскулярні події (наприклад інсульт), інфаркт міокарда, емболія легеневої артерії, серцева недостатність, судоми, артеріальна гіпотензія, тахікардія, астма, стенокардія, диспное та набряк легень.

Інша група побічних реакцій пов'язана з місцевими реакціями у ділянці інфузії. Так, у місці введення може виникнути почервоніння та біль, а дилатація шкірних судин іноді призводить до виникнення еритеми у вигляді смужки над місцем пункції вени.

Побічні реакції, пов'язані із застосуванням лікарського засобу Іломедін, наведені в таблиці 3. Вони розподілені відповідно до класифікації класів систем органів (MedDRA версія 14.1). Відповідні терміни MedDRA були використані для опису певних реакцій, їх симптомів та схожих за симптоматикою станів.

Небажані явища, зареєстровані в ході клінічних досліджень розподілені за частотою виникнення.

В якості основи для встановлення частоти виникнення побічних реакцій використовуються наступні категорії.

Таблиця 3. Побічні реакції, зареєстровані у ході клінічних досліджень та постмаркетингового спостереження у пацієнтів, які отримували терапію лікарським засобом Іломедін.

Класи систем органів (MedDRA)	Дуже часто ( $\geq 1/10$ )	Часто ( $\geq 1/100, < 1/10$ )	Нечасто ( $\geq 1/1000, < 1/100$ )	Поодинокі (від $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$ )

З боку крові та лімфатичної системи			тромбоцитопенія	
З боку імунної системи			алергічні реакції	
З боку обміну речовин та харчування		втрата апетиту		
Психічні розлади		апатія, сплутаність свідомості	занепокоєння, депресія, галюцинації	
З боку нервової системи	головний біль	запаморочення/ вертиго, парестезія/ відчуття серцебиття/ гіперестезія/ відчуття печіння, занепокоєння/ збудження, загальмованість, ступор	епілептичний напад*, втрата свідомості, тремор, мігрень	
З боку органів зору			порушення гостроти зору, подразнення очей, біль в очах	
З боку органів слуху та лабіринту				вестибулярні порушення

З боку серця		тахікардія*, брадикардія, стенокардія*	інфаркт міокарда*, серцева недостатність*, аритмія/ екстрасистолія	
З боку судин	припливи	артеріальна гіпотензія*, підвищення артеріального тиску	цереброваскулярні події*/ церебральна ішемія, тромбоемболія легеневої артерії*, тромбоз глибоких вен	
Респіраторні, медіастинальні розлади, патологія грудної клітини		диспное*	астма*, набряк легень	кашель
З боку шлунково- кишкового тракту	нудота, блювання	діарея, абдомінальний дискомфорт/ абдомінальний біль	геморагічна діарея, ректальна кровотеча, диспепсія, тенезми, запор, відрижка, дисфагія, сухість у роті/ дисгевзія (розлади відчуття смаку)	проктит
З боку гепатобіліарної системи			жовтяниця	

З боку шкіри та підшкірно-жирової клітковини	пітливість		свербіж	
З боку кістково-м'язової системи та сполучної тканини		біль у щелепі/ тризм, міалгія/ артралгія	тетанія, м'язові судоми, підвищення м'язового тону	
З боку нирок та сечовидільної системи			біль у нирках, хворобливі спазми у сечостатевих органах, зміна лабораторних показників при аналізі сечі, дизурія, захворювання сечовивідних шляхів	
Розлади загального стану та у місці введення		біль, гарячка/ підвищення температури тіла, відчуття жару, астенія/ відчуття нездужання, озноб, відчуття підвищеної втомлюваності, спрага, реакції у місці введення (еритема, біль, флебіти)		

\*Повідомлялося про стани, що загрожують життю, та/або стани, що призводили до летальних наслідків.

Ілопрост може провокувати стенокардію, особливо у пацієнтів з ішемічною хворобою серця. Ризик кровотечі збільшується у пацієнтів, які одночасно застосовують інгібітори агрегації тромбоцитів, гепарин або антикоагулянти кумаринового типу.

### *Повідомлення про підозрювані побічні реакції*

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливими. Вони дозволяють проводити моніторинг співвідношення «користь – ризик» лікарського засобу. Медичні працівники повинні повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції.

### **Термін придатності**

4 роки.

### **Умови зберігання**

Зберігати у недоступному для дітей місці при температурі не вище 30 °С.

Не застосовувати після закінчення терміну придатності.

### **Несумісність**

У підготовлений до введення інфузійний розчин не можна додавати жодного іншого препарату через можливість взаємодії між лікарськими засобами.

### **Упаковка**

По 1 мл в ампулі, по 5 ампул у картонній коробці.

### **Категорія відпуску**

За рецептом.

### **Виробник**

Берлімед, С.А.

### **Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.**

Полігоно Індустріал Санта Роза, вул. Франциско Алонсо 7, Алкала де Хенарес, 28806 Мадрид, Іспанія.