

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ILOMEDIN® 20 mcg/ml 1 ml i.v. infüzyon için çözelti içeren ampul

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

Etkin madde: 1 ml sulu çözeltide 0,020 mg iloprost eşdeğer 0,027 mg iloprost trometamol içerir.

Yardımcı madde(ler): 1 ml çözelti 1.620 mg etanol %96, 9.0 mg sodyum klorür içerir.

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İntravenöz (i.v.) infüzyon için çözelti içeren ampul

Berrak, partikülsüz çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

- Revaskularizasyonun endike olmadığı kritik ekstremitte iskemisi bulunan ilerlemiş tromboanjitis obliterans (Buerger Hastalığı) olgularının tedavisi,
- Ciddi periferik arteriyel oklüzif hastalık (PAOD) olan hastaların tedavisi, özellikle amputasyon riski taşıyan ve cerrahi girişim veya anjioplastinin mümkün olmadığı olgular,
- Diğer tedavilere cevap vermeyen ve ciddi kısıtlamaya neden olan Raynaud fenomeni olan hastaların tedavisi.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi:

ILOMEDIN sadece hastanelerde dikkatli izlem altında ya da yeterli olanakları bulunan ayaktan tedavi kliniklerinde kullanılmalıdır.

Kadınlarda, tedavi başlamadan önce gebelik olmadığı kesinleştirilmelidir.

ILOMEDIN, seyreltikten sonra periferik ven ya da santral venöz katater aracılığıyla 6 saatte i.v. infüzyon olarak uygulanır. Doz kişisel tolerabiliteye uygun olarak 0.5 – 2.0 ng iloprost/kg vücut ağırlığı/dakika sınırları arasında ayarlanır.

İnfüzyonun başlangıcında ve her doz artımından sonra kan basıncı ve kalp hızı ölçülmelidir.

İlk 2-3 gün içerisinde, bireysel olarak tolere edilebilen doz saptanır. Bu amaçla, tedaviye 30 dakika süreyle 0.5 ng/kg/dakika infüzyon hızı ile başlanmalıdır. Bundan sonra doz takriben 30 dakikalık aralar ile 0.5 ng/kg/dakikalık basamak artışlarıyla 2.0 ng/kg/dakikaya kadar yükseltilmelidir. Uygun infüzyon hızı, vücut ağırlığı baz alınarak 0.5-2.0 ng/kg/dakika aralığında belirlenmelidir (infüzyon pompası kullanımı veya otomatik enjektör kullanımı için aşağıdaki tablolara bakınız).

Baş ağrısı, bulantı veya kan basıncında istenmeyen bir düşüş gibi yan etkilerin ortaya çıkmasına bağlı olarak, infüzyon hızı tolere edilebilir doz tespit edilene kadar azaltılmalıdır. Şayet yan etkiler şiddetli ise infüzyon kesilmelidir. Tedaviye daha sonra –genellikle 4 hafta süreyle- ilk 2 ile 3 günde bulunan tolere edilen doz ile devam edilmelidir.

İnfüzyon tekniğine bağlı olarak bir ampul iki şekilde seyreltilmektedir. Bunlardan birisi diğerinden 10 kat daha az yoğunluktadır (0.2 µg/ml 'a karşı 2 µg/ml) ve yalnızca bir infüzyon pompasıyla (örn. Infusomat) uygulanabilir. Aksine, yüksek konsantrasyonlu solüsyon ise otomatik enjektör (örn. Perfusor) ile uygulanmaktadır, Kullanım ve hazırlama talimatları için 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli başlığı altında yer alan "Uygulama şekli" bölümüne bakınız.

İnfüzyon pompası kullanımında değişik dozlar için infüzyon hızları (ml/saat):

Genel olarak, kullanıma hazır infüzyon çözeltisinin bir infüzyon pompası (örn. Infusomat) yardımıyla i.v. olarak infüzyonu yapılır. İnfüzyon pompası kullanırken seyreltme talimatları için 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli başlığı altında yer alan "Uygulama şekli" bölümüne bakınız.

0.2 µg/ml konsantrasyonda ILOMEDIN kullanılacaksa 0.5 ile 2.0 ng/kg/dakika arasında doz verebilmek için yukarıda tarif edilen plana göre gerekli infüzyon hızına karar verilmelidir.

Hastanın vücut ağırlığına ve verilecek doza uyacak infüzyon hızını hesaplamak için aşağıdaki tablo kullanılabilir. Lütfen hastanın mevcut ağırlığına uyan rakam aralığını seçiniz, sonra ng/kg/dakika cinsinden hedef doza göre infüzyon hızını ayarlayınız.

Vücut Ağırlığı (kg)	Doz (ng /kg/dakika)			
	0.5	1.0	1.5	2.0
	İnfüzyon hızı (ml/saat)			
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

Otomatik enjektör kullanımında değişik dozlar için infüzyon hızları (ml/saat) :

50 ml'lik otomatik enjektör de (örn. Perfusor) kullanılabilir. Otomatik enjektör kullanırken seyreltme talimatları için 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli başlığı altında yer alan "Uygulama şekli" bölümüne bakınız.

2 µg/ml'lik ILOMEDIN konsantrasyonu durumunda gerekli olan infüzyon hızı yukarıdaki plana uygun olarak 0.5-2.0 ng/kg/dakika arasında doz meydana getirecek şekilde belirlenmelidir.

Hastanın vücut ağırlığına ve verilecek doza uyacak infüzyon hızını hesaplamak için aşağıdaki tablo kullanılabilir. Lütfen hastanın mevcut ağırlığına uyan rakam aralığını seçiniz, sonra ng/kg/dakika cinsinden hedef doza göre infüzyon hızını ayarlayınız.

Vücut ağırlığı (kg)	Doz (ng /kg/dakika)			
	0.5	1.0	1.5	2.0
	İnfüzyon hızı (ml/saat)			
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

Tedavi 4 haftaya kadar sürebilir. Raynaud fenomeninde daha kısa tedavi süreleri (3-5 gün) çoğunlukla haftalarca devam eden iyileşme elde etmek için yeterlidir.

Birkaç gün boyunca sürekli infüzyon, trombosit etkilerine taşiflaksi gelişimi olasılığı –bugüne kadar bu fenomen ile alakalı klinik komplikasyonlar bildirilmediği halde- ve tedavinin sonunda oluşabilecek rebound trombosit hiperagregasyon riski nedeniyle önerilmemektedir.

Uygulama şekli:

ILOMEDIN seyreltikten sonra i.v. infüzyon şeklinde periferik ven veya bir merkezi venöz kateter ile günde 6 saat süreyle uygulanır.

ILOMEDIN yalnızca seyreltikten sonra kullanılmalıdır.

Etkileşim olasılığı nedeniyle kullanıma hazır infüzyon solüsyonuna başka bir ilaç eklenmemelidir.

Sterilizasyonunu garanti edebilmek için kullanıma hazır infüzyon solüsyonu her gün yeni olarak hazırlanmalıdır.

Seyreltme talimatları

Ampul ve seyreltici içeriklerinin tamamı titizlikle karıştırılmalıdır.

ILOMEDIN'in infüzyon pompası ile kullanım için seyreltilmesi:

Bu amaçla ILOMEDIN'in 1 ml (yani 20 µg) içeren bir adet ampülü steril serum fizyolojik ile veya %5 glukoz solüsyonu ile sonuçta 100 ml infüzyon hacmine tamamlanacak şekilde seyreltilir.

ILOMEDIN'in otomatik enjektör ile kullanım için seyreltilmesi:

Bu amaçla ILOMEDIN'in 1 ml (yani 20 µg) içeren bir adet ampülü steril serum fizyolojik ile veya %5 glukoz solüsyonu ile sonuçta 10 ml infüzyon hacmine tamamlanacak şekilde seyreltilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/karaciğer yetmezliği: Karaciğer sirozu olan hastalarda ve diyaliz gerektiren böbrek yetmezliği bulunan hastalarda iloprost eliminasyonunun azaldığı akılda tutulmalıdır. Bu hastalarda doz azaltılması gerekmektedir (ör: önerilen dozun yarısı).

Pediyatrik popülasyon: Çocuklar ve adolesanlarda sadece sporadik kullanım söz konusudur. 18 yaşın altındakilerin ILOMEDIN tedavisine nasıl cevap verdiği ile ilgili sınırlı bilgi bulunduğu için, 18 yaşın altındaki hastalara uygulanırken dikkatli olunmalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Gebelik;
- Laktasyon;
- ILOMEDIN'in trombositler üzerine olan etkisinin kanama riskini arttırabileceği hallerde (ör: aktif peptik ülser, travma, intrakraniyel kanama) kullanılmamalıdır;
- Ciddi koroner kalp hastalıkları veya stabil olmayan anjina;
- Son altı ay içinde geçirilmiş miyokard infarktüsü;
- Akut ya da kronik konjestif kalp yetmezliği (NYHA II – IV);
- Şiddetli aritmiler;
- Pulmoner konjesyon şüphesi;
- İloprost veya ilacın içeriğindeki diğer maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılık.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Acil amputasyon gereken hastalarda (ör: enfekte gangrenlerde) cerrahi girişim geciktirilmemelidir. Hastalara sigara içmeyi bırakmaları kesinlikle önerilmelidir.

Karaciğer fonksiyon bozukluğu ve diyaliz gerektiren böbrek yetmezliği olan hastalarda iloprost atılımı azalmaktadır (bkz. "4.2. Pozoloji ve uygulama şekli" ve "5.2. Farmakokinetik özellikler").

Düşük kan basıncı olan hastalarda daha ileri hipotansiyon gelişmesinden kaçınmak için dikkatli olunmalı ve belirgin kalp hastalığı olan hastalar yakından izlenmelidir.

İlaç uygulamasının bitiminden sonra, yatar pozisyondan ayağa kalkan hastalarda ortostatik hipotansiyon gelişme olasılığı göz önünde tutulmalıdır.

Son 3 ayda serebrovasküler olay geçiren hastalar için (örn. geçici iskemik atak, inme) dikkatli bir yarar-risk değerlendirilmesi yapılmalıdır (bkz. "4.3 Kontrendikasyonlar"- kanama riski, örn. intrakraniyel kanama)

Halen, çocuk ve ergenlerde kullanımı hakkında yalnızca sporadik bildirimler bulunmaktadır.

Seyreltilmemiş ILOMEDIN'in paravasküler infüzyonu enjeksiyon yerinde lokal değişikliklere neden olabilir.

Oral alınmasından ve mukoz membranlarla temas etmesinden kaçınılmalıdır. Deri ile temas etmesi halinde iloprost uzun süren fakat ağrısız eritemi provoke edebilir. Bu nedenle iloprostun deriyle temas etmesinden kaçınmak için uygun önlemler alınmalıdır. Bu tip bir temas halinde etkilenen alan derhal bol miktarda su veya serum fizyolojik ile yıkanmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

İloprost, beta reseptör blokerlerin, kalsiyum kanal blokerlerinin, vazodilatörlerin ve anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin antihipertansif aktivitesini arttırabilir. Belirgin hipotansiyon durumunda iloprost dozu azaltılabilir.

İloprost trombosit fonksiyonlarını inhibe ettiği için antikoagülanlarla (heparin, kumarin tipi antikoagülanlar gibi) veya diğer trombosit agregasyon inhibitörleriyle (asetilsalisilik asit, non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar, fosfodiesteraz inhibitörleri ve nitro vazodilatörler örn. molsidomin) ile birlikte kullanımı kanama riskini arttırabilir. Bu durumlarda, iloprost uygulaması durdurulmalıdır.

Sekiz günden uzun süreli günlük 300 mg'a kadar asetilsalisilik asit ile yapılan oral premedikasyonun iloprost farmakokinetiğine etkisi olmamıştır. Bir deney hayvanı çalışmasında iloprostun t-PA'nın kararlı durum plazma konsantrasyonunda azalmaya neden olabileceği bulunmuştur. İnsan çalışmalarının sonuçları, hastalarda iloprost infüzyonunun çoklu oral dozda verilen digoksin farmakokinetiğini etkilemediğini ve iloprost eşliğinde uygulanan t-PA'nın farmakokinetiğine etkisi olmadığını göstermektedir.

Hayvan deneylerinde iloprostun vazodilatör etkisi, hayvanlara glukokortikoidlerle premedikasyon yapıldığında zayıflamış; ancak trombosit agregasyonu üzerine inhibitör etkisi değişmemiştir. Bu bulgunun insanlardaki kullanımındaki önemi bilinmemektedir.

Her ne kadar klinik çalışma yapılmamış olsa da iloprostun sitokrom P450 enzim sistemi aktivitesi üzerine inhibitör etki potansiyelini araştıran in vitro çalışmaların sonuçlarına göre, bu enzimler yoluyla iloprost tarafından ilaç metabolizmasının inhibe olması beklenmemektedir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi X'tir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Gebelik döneminde uygulandığı takdirde iloprostun ciddi doğum kusurlarına yol açtığından şüphelenilmektedir. ILOMEDIN, gebelik döneminde kontrendikedir (bkz. 4.3 Kontrendikasyonlar).

Gebelik dönemi

ILOMEDIN gebe kadınlara uygulanmamalıdır. ILOMEDIN' in gebe kadınlarda kullanımı hakkında yeterli veri yoktur. Preklinik çalışmalar sıçanlarda fetotoksisite kanıtı göstermiş, fakat tavşanlarda ve maymunlarda göstermemiştir. (bkz. 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri).

Gebelik sırasında tedavide iloprostun kullanımının muhtemel riskleri bilinmediğinden, çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar tedavi sırasında etkili doğum kontrol yöntemleri kullanılmalıdır.

Laktasyon dönemi

ILOMEDIN emziren kadınlara uygulanmamalıdır. İloprostun anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Sıçanların sütüne çok az miktarda geçtiği için iloprost emziren kadınlara uygulanmamalıdır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Bilinen herhangi bir etkisi yoktur.

4.8. İstenmeyen etkiler

İloprostun farmakolojik etkisi, baş ağrısı (% 68,8), kızarıklığa neden olan vazodilatasyon (% 58) veya gastrointestinal semptomlar (%29,7) gibi sık görülen yan etkilerle yansımaktadır. Tedavinin başlangıcında, her bir hastanın en iyi tolere ettiği dozu tespit etmek amacı ile doz titrasyonu yapılırken, bunların ortaya çıkması olasıdır. Bununla birlikte, genellikle bütün bu yan etkiler doz azaltıldığında hızla kaybolmaktadır.

Başka bir grup yan etki de infüzyon yerindeki lokal reaksiyonlara bağlıdır. Örn. infüzyon yerinde kızarıklık ve ağrı meydana gelebilir veya kutanöz vazodilatasyon infüzyon yapılan venin üzerinde çizgi halinde eriteme neden olabilir.

Aşağıda belirtilen advers olayların sıklığı: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor) klinik çalışmalarda elde edilen verilere dayanmaktadır.

Aşağıda MedDRA sistem organ sınıflarında (MedDRA SOC'ler) advers reaksiyonlar bulunmaktadır:

Aşağıdaki yer alan advers olaylar ekseriyetle plasebo grubu (507 hasta) ile iloprost grubunun (553 hasta) karşılaştırıldığı kontrollü bir çalışmadan derlenmiştir ve güncel olarak görülme sıklıkları kontrollü veya kontrolsüz klinik çalışmalar ya da insani amaçlı ilaca erken erişim programı sırasında iloprost kullanan 3325 hastanın kümülatif veritabanına dayandırılmıştır. Liste çoğunlukla evre III ya da IV ileri derecede periferik arter oklüsif hastalığı veya tromboanjitis obliterans olan yaşlı ve multimorbid hastaların advers olaylarını içermektedir.

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın: İştahsızlık

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın: Apati

Yaygın olmayan: Anksiyete, depresyon, halüsinasyon

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Baş ağrısı

Yaygın: Baş dönmesi, vertigo, sersemlik, parestezi, karıncalanma hissi, zonklama hissi, hiperestezi, yanma hissi, huzursuzluk, ajitasyon, sedasyon, uyuşukluk

Yaygın olmayan: tremor, migren, senkop, bilinç kaybı

Göz hastalıkları

Yaygın olmayan: Anormal görme, bulanık görüntü, gözde iritasyon, göz ağrısı

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Seyrek: Vestibüler bozukluk

Kardiak hastalıklar

Yaygın: Bradikardi

Yaygın olmayan: Aritmi, ekstrasistoller, miyokard infarktüsü

Vasküler bozukluklar

Çok yaygın: Belirgin kızarıklık

Yaygın: Hipotansiyon

Seyrek: Serebrovasküler olay, serebrovasküler iskemi, derin ven trombozu, pulmoner emboli

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Seyrek: Astım

Çok seyrek: Öksürük

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: Bulantı, kusma

Yaygın: Diyare, abdominal rahatsızlık, abdominal ağrı

Yaygın olmayan: Dispepsi, tenezm, kabızlık, geğirme, yutma güçlüğü, hemorajik diyare, rektal kanama, ağız kuruluğu, tat bozukluğu
Seyrek: Proktitis

Hepatobilier hastalıklar

Yaygın olmayan: Sarılık

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Çok yaygın: Terleme

Yaygın olmayan: Kaşıntı

Kas – iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Çene ağrısı, trismus, miyalji, artralji

Yaygın olmayan: Tetani, kas krampı, hipertoni

Böbrek ve idrar hastalıkları

Yaygın olmayan: Böbrek ağrısı, ürogenital tenezm, idrar bozukluğu, dizüri, idrar yolu hastalığı

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Ağrı, ateş, artmış vücut sıcaklığı, genel olarak sıcaklık, kırıklık, bitkinlik, yorgunluk, susama, enjeksiyon yeri reaksiyonu (eritem, ağrı, flebit)

Ek olarak, advers ilaç reaksiyonları olarak alerjik reaksiyon, konfüzyon, taşikardi ve kan basıncı yükselmeleri bildirilmiştir. İlerlemiş ateroskleroza olan yaşlı hastalarda izole dispne olguları bildirilmiş ve münferit pulmoner ödem veya kalp yetmezliği gözlenmiştir. İloprost özellikle koroner kalp hastalığı olan hastalarda anjinayı harekete geçirebilir. İloprostun düşük dozlarında da hipotansiyon oluşumu bildirilmiştir.

Trombosit agregasyonu inhibitörleri, heparin veya kumarin tipinde antikoagülanlarla beraber verildiğinde hastalarda kanama riski artmaktadır.

Pazarlama sonrası veriler

Sinir sistemi ve psikiyatrik bozukluklar

Çok seyrek: Konvülsiyon

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Semptomlar

Baş ağrısı, belirgin kızarıklık, bulantı, kusma ve diyarenin yanı sıra hipotansif reaksiyon da beklenebilir. Kan basıncı artışı, bradikardi veya taşikardi ve ekstremitelerde da da sırt ağrısı olasılığı vardır.

Tedavi

Spesifik antidotu yoktur. İnfüzyonun kesilmesi, monitorizasyon ve semptomatik önlemler önerilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Trombosit agregasyon inhibitörleri (heparin hariç)

ATC kodu: B01AC

İloprost bir prostasiklin (PGI₂) analogudur.

Aşağıdaki farmakolojik etkiler gözlenmiştir:

- trombosit agregasyonunun, adhezyonunun ve salıverilme reaksiyonunun inhibisyonu
- arteriol ve venüllerin dilatasyonu
- kapiller dansitede artış ve mikrosirkülasyonda serotonin ya da histamin gibi mediatörlerin neden olduğu vasküler permeabilite artışı
- Endojen fibrinolitik potansiyelin stimülasyonu
- Endotel hasarından sonra lökosit adezyonunun inhibisyonu ve hasarlı dokuya lökosit birikimi gibi antiinflamatuvar etkiler ve tümör nekrotize edici faktör salımının azalması

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Intravenöz uygulandığı için geçerli değildir.

Dağılım:

Intravenöz infüzyon başladıktan 10-20 dakika gibi kısa bir süre sonra kararlı durum plazma düzeylerine ulaşılır. Kararlı durum plazma seviyeleri infüzyon hızı ile doğru orantılıdır. 3 ng/kg/dk infüzyon hızı ile yaklaşık 135±24 pg/ml plazma konsantrasyonu elde edilir. İnfüzyonun sona erdirilmesinden sonra yüksek metabolizma hızı nedeni ile iloprost plazma konsantrasyonu hızla düşer. Plazma yarı ömrü 0.5 saattir, bunun sonucu olarak infüzyonun sona ermesinden hemen 2 saat sonra madde düzeyi denge konsantrasyonunun % 10'unun altına düşer.

İloprostun büyük kısmı plazma albuminine %60 oranında bağlanır. İloprostun, metabolik yolu ve düşük mutlak dozu nedeniyle, başka ilaçların biyotransformasyonu üzerine etkili olması olası değildir.

Biyotransformasyon:

İloprost, esas olarak, karboksil yan zincirinin, β-oksidasyonu ile metabolize olur. İloprost metabolitlerine dönüşerek elimine olur. Ana metabolit tetranor-iloprosttur, idrarda serbest olarak ve 4 diasteroizomerine konjuge halde bulunur. Tetranor-iloprost hayvan çalışmalarında gösterildiği gibi farmakolojik olarak inaktiftir. *In vitro* çalışmalar, iloprostun i.v. uygulaması ya da inhalasyonundan sonra akciğerlerde metabolizmasının benzer olduğunu göstermiştir.

Eliminasyon:

Normal renal ve hepatik fonksiyonu olan kişilerde, i.v. infüzyondan sonra iloprostun atılımı yarı ömürleri yaklaşık 3 ve 5 saat ve 15 ve 30 dakika olan 2 fazda gerçekleşir. Total iloprost klerensi 20 ml/kg/dk'dır. Bu durum, iloprost metabolizmasına ekstrahepatik katkıyı gösterir.

³H-İloprost kullanan sağlıklı kişilerde kütle denge çalışması gerçekleştirilmiştir. Intravenöz uygulamayı takiben, toplam radyoaktivite geri kazanımı %81 olup, idrarda ve feçes de ise sırasıyla %68 ve % 12'dir. Metabolitler plazmadan ve idrardan 2 fazlı olarak elimine olmaktadır ve plazmada yarılanma ömrü 2-5 saat, idrarda ise 2-18 saat olarak hesaplanmıştır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

İloprostun i.v. infüzyonu ile yapılan bir çalışmada, aralıklı diyalize giren son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda (ortalama 5 ± 2 ml/dk/kg) diyalize girmeyen böbrek yetmezliği olan hastalara göre (ortalama 18 ± 2 ml/dk/kg) anlamlı olarak daha düşük klerensin olduğu gözlenmiştir.

Karaciğer yetmezliği:

İloprost başlıca karaciğer tarafından metabolize edildiğinden, hepatic fonksiyonda değişiklik ilacın plazma seviyelerini etkilemektedir. Bir i.v. çalışmada, sonuçlar karaciğer sirozu olan 8 hastadan sağlanmıştır. Ortalama klerens 10 ml/dk/kg olarak tahmin edilmiştir.

Yaş ve cinsiyet:

İloprostun farmakokinetiği, yaş ve cinsiyete bağlı değildir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Preklinik veriler, insanlarda süregelen çalışmalardan hareketle, güvenlilik farmakolojisi, tekrarlayan doz toksisitesi, genotoksisite, karsinojenik potansiyel için spesifik bir tehlikeye işaret etmemektedir. Preklinik etkiler, insanlarda kullanılan en yüksek dozun yeterince üstündeki dozlara maruz kalındığında gözlenmiştir. Bu da klinik kullanım ile az ilişkilidir.

Sistemik toksisite

Akut toksisite çalışmalarında , iloprost terapötik i.v. dozunun 2 katı büyüklüğündeki tekli i.v. ve oral dozların ciddi intoksikasyon veya ölümlerle (intravenöz) sonuçlanabileceği gösterilmiştir. İloprostun yüksek farmakolojik gücü ve terapötik amaçlar için mutlak dozu akut toksisite çalışmalarında değerlendirilirken, insanda akut yan etki riski oluşturmadığına işaret eden sonuçlar alınmıştır. Bir prostasiklinden beklenebileceği gibi iloprost hemodinamik etkiler (vazodilatasyon, ciltte kırmızılıklar, hipotansiyon, trombosit fonksiyonlarının inhibisyonu, solunum rahatsızlığı) ve apati, yürüyüş bozukluğu ve postüral değişiklikler gibi genel intoksikasyon belirtileri ortaya çıkarır.

Intravenöz infüzyonla tekrarlayan devamlı sistemik toksisite çalışmalarında, 14 ng/kg/dak'da kan basıncında hafif bir düşüş meydana gelmiştir, sadece çok yüksek dozlarda ciddi istenmeyen etkiler (hipotansiyon, solunum fonksiyonunda rahatsızlık) oluşmuştur.

26 haftadan fazla tekrarlanan i.v./sc infüzyon ile kemirgenlerde/kemirgen olmayanlarda, insanda terapötik dozu 14 ila 47 kez aşan dozlarda (plazma kan düzeyleri baz alınarak) organ toksisitesine yol açmamıştır. Sadece beklenen farmakolojik etkiler olan hipotansiyon, ciltte kırmızılıklar, dispne, bağırsak motalitesinde artma gözlenmiştir.

Genotoksik potansiyel, tümörjenisite

In vitro ve *in vivo* çalışmalarda mutajenik potansiyel için kanıt oluşturacak genotoksik etki oluşmamıştır.

Tümörjenisite çalışmalarında iloprostun sıçan ve farede tümörjenik potansiyeli gözlenmemiştir.

Üreme toksikolojisi

Sıçanlarda yapılan embriyo ve fetotoksisite çalışmalarında iloprostun devamlı olarak i.v. uygulaması dozdan bağımsız olarak bazı köpek yavrularında ön pençelerde tek parmak anomalilerine yol açmıştır. Bu değişiklikler gerçek teratojenik etkiler sayılmasa da, büyük olasılıkla iloprostun fetoplasental üniteye neden olduğu hemodinamik değişiklikler sonucunda büyümenin gerilemesiyle ilişkilidir. Postnatal gelişim esnasında büyümedeki yavaşlamanın büyük oranda reversibl olduğu düşünülmektedir. Tavşan ve maymunlarda gerçekleştirilen karşılaştırmalı embriyotoksisite çalışmalarında insan dozunu defalarca aşan düzeyde fazla dozlarda bile bu tip bir parmak anomalisi veya kaba-yapısal anomali gözlenmemiştir.

Sıçanlarda çok düşük düzeyde iloprostun süte geçişi gözlemlenmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Trometamol
Etanol, %96 (h/h)
Sodyum klorür
Hidroklorik asit, 1N
Enjeksiyon için su

6.2. Geçimsizlikler

“4.2 Pozoloji ve uygulama şekli” bölümünde tanımlananların haricindeki tıbbi ürünlerle ilgili veri yoktur.

6.3. Raf ömrü

48 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C'nin altında oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Tek dozluk cam ampul: Cam, cam tip I Ph. Eur., - renksiz, hacim 1 ml'ye bölünmüş
Boynu işaretli noktadan kırılarak açılan bir ampuldür.
ILOMEDIN, her biri 1 ml çözelti içeren 5 ampul ve 1 ampul olarak kullanıma sunulmuştur.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller, “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Bayer Schering Pharma AG/Almanya lisansı ile
Bayer Türk Kimya San. Ltd. Şti.
Çakmak Mah. Balkan Cad. No.53
34770 Ümraniye – İstanbul
Tel: (0216) 528 36 00
Faks: (0216) 528 36 12

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

111/100

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 18.04.2002
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ