

Fiyat ve Detaylar: <https://www.ilacprospektusu.com/ilac/608/ivilost-20-mcg-2-ml-iv-infuzyon-icin-cozelti-iceren-ar>

ATC Kodu: <https://www.ilacprospektusu.com/ara/ilac/atc/B01AC11>

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

İvilost 20 mcg/ml İnfüzyonluk Çözelti  
Steril

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

#### Etkin madde:

1 ml çözeltide, 1 mL sulu çözeltide 0,020 mg iloprost eşdeğer 0,027 mg iloprost trometamol içerir.

#### Yardımcı maddeler:

1 ml çözelti;  
1.620 mg etanol(% 96 h/h),  
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

- Revaskülarizasyonun 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:

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

Kadınlarda, tedavi başlamadan önce gebelik olmadığı kesinleştirilmelidir.

İVİLOST, 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 İVİLOST 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 İVİLOST 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
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 taşıflaksi gelişimi olasılığı –bugüne kadar bu fenomen ile alakalı klinik komplikasyonlar bildirilmediği halde- ve tedavinin sonunda oluşabilecek rebound trombosit hiperagregasyon riski nedeniyle önerilmemektedir.

#### **Uygulama şekli:**

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

İVİLOST 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.

İVİLOST ’un infüzyon pompası ile kullanım için seyreltilmesi:

Bu amaçla İVİLOST’un 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.

İVİLOST’un otomatik enjektör ile kullanım için seyreltilmesi:

Bu amaçla İVİLOST’un 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 siroz 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 İVİLOST tedavisine nasıl cevap verdiği ile ilgili sınırlı bilgi bulunduğu için, 18 yaşın altındaki hastalara uygulanırken dikkatli olunmalıdır.

#### **4.3. Kontrendikasyonlar**

- Gebelik,
- Laktasyon,
- İVİLOST'un 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 değerlendirmesi yapılmalıdır (bkz. “4.3 Kontrendikasyonlar”-kanama riski, örn. intrakraniyel kanama).

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

Seyreltilmemiş İVİLOST'un 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.

Bu tıbbi ürün az miktarda, her mL’de 100 mg’dan daha az etanol (alkol) içerir.

Bu tıbbi ürün her ml’de 1 mmol (23 mg)’dan daha az sodyum içerir. Yani esasında “sodyum içermez”.

#### **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 artırabilir. 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 sırasında tedavide iloprostun kullanımının muhtemel riskleri bilinmediğinden, çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar tedavi sırasında etkili doğum kontrol yöntemleri kullanmalıdır.

##### **Gebelik dönemi**

İVİLOST gebe kadınlara uygulanmamalıdır. İVİLOST’ 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 döneminde uygulandığı takdirde iloprostun ciddi doğum kusurlarına yol açtığından şüphelenilmektedir. İVİLOST, gebelik döneminde kontrendikedir (bkz. 4.3 Kontrendikasyonlar).

## **Laktasyon dönemi**

İVİLOST 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**

Bilinmiyor.

## **4.8. İstenmeyen etkiler**

İVİLOST'e ilişkin genel güvenilirlik profili, pazarlama sonrası gözetimden alınan veriler ile derlenmiş klinik çalışma verilerine dayanmaktadır. Ham insidanslar, kontrollü veya kontrolsüz çalışmalarda, veya genel olarak III ve IV ileri evre periferik arteriyel okluzif hastalıklı (PAOD) ve tromboanjitis obliteranslı (TAO) yaşlı ve çoklu morbid hastaların bulunduğu insani nedenlerle ilaca erken erişim programında iloprost almış 3325 hastaya ilişkin kümülatif veritabanına dayanmıştır.

Klinik çalışmalarda iloprost alan hastalarda ( $\geq$ %10) en sık gözlenen advers ilaç reaksiyonları, baş ağrısı, kızarma, mide bulantısı, kusma ve hiperhidrozdur. Bu reaksiyonların, hastanın en iyi tolere edebileceği dozun tanımlanması açısından dozun, tedavinin başında titre edilmesi sırasında meydana gelmesi muhtemeldir. Ancak tüm bu yan etkiler genellikle dozun azaltılması ile birlikte hızlı bir şekilde kaybolur.

Genelde, iloprost alan hastalardaki en ciddi advers ilaç reaksiyonları, serebrovasküler olay, miyokart enfarktüsü, pulmoner embolizm, kalp yetmezliği, konvülsiyon, hipotansiyon, taşikardi, astım, anjina pectoris, dispne ve pulmoner ödemdir.

Yan etkilerin diğer grubu lokal infüzyon yeri reaksiyonları ile ilişkilidir. Örneğin, infüzyon yeri kızarıklığı ve infüzyon yeri ağrısı ortaya çıkabilir veya kutanöz vazodilasyon, infüzyon damarının üstünde benekli eriteme neden olabilir.

İVİLOST ile gözlenen advers ilaç reaksiyonları sistem organ sınıfına göre sınıflandırılmıştır. En uygun MedDRA terimi, belli bir reaksiyonu, eşanlamları ve ilişkili durumu tanımlamak için kullanılmıştır.

Klinik çalışmalardaki advers ilaç reaksiyonları, sıklıklarına göre sınıflandırılmıştır. Sıklık gruplamaları, aşağıdaki geleneksel yöntemle tanımlanmaktadır: 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).

## **Kan ve lenf sistemi hastalıkları**

Yaygın olmayan: Trombositopeni

## **Bağışıklık sistemi bozuklukları**

Yaygın olmayan: Aşırı hassasiyet

## **Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Yaygın: İştahsızlık

## **Psikiyatrik hastalıklar**

Yaygın: Apati, bilinç kaybı

Yaygın olmayan: Anksiyete, depresyon, halusinasyon

## **Sinir sistemi hastalıkları**

Çok yaygın: Baş ağrısı

Yaygın: Baş dönmesi, vertigo, parestezi, çarpıntı hissi, hiperestezi, yanma hissi, huzursuzluk, ajitasyon, sedasyon, uyuşukluk

Yaygın olmayan: Konvülsiyon\*, senkop, tremor, migren

## **Göz hastalıkları**

Yaygın olmayan: Bulanık görüntü, gözde iritasyon, göz ağrısı

## **Kulak ve iç kulak hastalıkları**

Seyrek: Vestibüler bozukluk

## **Kardiyak hastalıklar**

Yaygın: Taşikardi\*, bradikardi, anjina pektoris\*

Yaygın olmayan: Miyokard infarktüsü\*, kalp yetmezliği\*, aritmi, ekstrasistoller

## **Vasküler bozukluklar**

Çok yaygın: Belirgin kızarıklık

Yaygın: Hipotansiyon\*, kan basıncında artış

Yaygın olmayan: Serebrovasküler olay\*, serebrovasküler iskemi, pulmoner emboli\*, derin ven trombozu

## **Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar**

Yaygın: Dispne\*

Yaygın olmayan: Astım\*, pulmoner ödem\*

Seyrek: Öksürük

## **Gastrointestinal hastalıklar**

Çok yaygın: Bulantı, kusma

Yaygın: Diyare, abdominal rahatsızlık, abdominal ağrı

Yaygın olmayan: Hemorajik diyare, rektal kanama, dispepsi, rektal tenezm, kabızlık, geğirme, yutma güçlüğü, ağız kuruluğu, disgozi

Seyrek: Proktitis

## **Hepatobilier hastalıklar**

Yaygın olmayan: Sarılık

## **Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Çok yaygın: Hiperhidroz

Yaygın olmayan: Kaşıntı

## **Kas – iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları**

Yaygın: Çene ağrısı, trismus, miyalji, artralji

Yaygın olmayan: Tetani, kas spazmları, hipertoni

## **Böbrek ve idrar hastalıkları**

Yaygın olmayan: Böbrek ağrısı, vezikal tenesmus, idrar bozukluğu, dizüri, idrar yolu hastalığı

## **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar**

Yaygın: Ağrı, pireksi, artmış vücut sıcaklığı, ateş hissi, asteni, kırıklık, titreme, bitkinlik, yorgunluk, susama, enjeksiyon yeri reaksiyonu (infüzyon yeri eritemi, infüzyon yeri ağrısı, infüzyon yeri flebit)

\* Hayatı tehdit edici ve/veya ölümlle sonuçlanan vakalar bildirilmiştir.

İloprost özellikle koroner arter hastalığı olan hastalarda anjina pektoris harekete geçirebilir.

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

### Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir ([www.titck.gov.tr](http://www.titck.gov.tr); e-posta: [tufam@titck.gov.tr](mailto:tufam@titck.gov.tr); tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

## **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 ekstremiteler ya 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: B01AC11

İloprost bir prostasiklin (PGI<sub>2</sub>) 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:

İntravenöz uygulandığı için geçerli değildir.

#### Dağılım:

İntravenöz 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. Plazmadaki metabolik madde klerensi yaklaşık 20± 5 mL/kg/dk'dır. Plazma yarı ömrü 0.5 saattir, bunun sonucu olarak infüzyonun sona ermesinden hemen 2 saat sonra madde düzeyi denge konsantrasyonunun %10'unun altına düşer.

Yüksek oranda iloprost, kan plazma albuminine (proteine bağlanım: %60) bağlandığında yalnızca çok düşük iloprost konsantrasyonları elde edildiğinden, plazma proteinine bağlanma düzeyinde diğer ilaçlarla etkileşim olması imkansızdır. İloprost tedavisinin diğer ilaçların biyotransformasyonuna etki etmesi de, metabolik yollar ve düşük mutlak doz yüzünden benzer şekilde son derece düşük bir ihtimaldir.

#### Biyotransformasyon:

İloprost, esas olarak, karboksil yan zincirinin, β-oksidasyonu ile metabolize olur. İloprost metabolitlerine dönüşerek elimine olur. Değişmeyen hiçbir madde atılmamıştır. Ana metabolit tetranor-iloprosttur, idrarda serbest olarak ve 4 diasteroizomerine konjuge halde bulunur. Tetranor- iloprost hayvan çalışmaları 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.

<sup>3</sup>H-İloprost kullanan sağlıklı kişilerde kütle denge çalışması gerçekleştirilmiştir. İntravenöz 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  $18 \pm 2$  mL/dk/kg) anlamlı olarak daha düşük klerensin olduğu gözlenmiştir.

Karaciğer yetmezliği:

İloprost başlıca karaciğer tarafından metabolize edildiğinden, hepatik 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, genotoksosite, 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.

İntravenöz 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, tümorijenisite

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

Tümorijenisite çalışmalarında iloprostun sıçan ve farede tümorijenik 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 fetoplental 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

Trometamin, Etanol %96 (h/h), sodyum klorür, hidroklorik asit, enjeksiyonluk su

### 6.2. Geçimsizlikler

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

### 6.3. Raf ömrü

24 ay.

### 6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

### 6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Tek dozluk cam ampul: Renksiz, tip I cam, 1 ml'lik.

Boynu işaretli noktadan kırılarak açılan bir ampuldür.

İVİLOST, her biri 1 ml çözelti içeren 1 ampul ve 5 ampul olarak kullanıma sunulmuştur.

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

Tüm kullanılmayan ürün ve atık maddeler “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği” ne uygun olarak imha edilmelidir.

## 7. RUHSAT SAHİBİ

Pharmada İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Dem Plaza, İnönü Mah. Kayışdağı Cad. No:172

34755 Ataşehir / İSTANBUL

Tel: 0216 577 80 25

Faks: 0216 577 80 24

## 8. RUHSAT NUMARASI

2023/295

## **9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 31.07.2023

Ruhsat yenileme tarihi:

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**