

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ilomedin 20, 20 µg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml koncentratu zawiera 20 mikrogramów iloprostu (*Iloprostum*) w postaci trometamolu iloprostu.

2,5 ml koncentratu zawiera 50 mikrogramów iloprostu (*Iloprostum*) w postaci trometamolu iloprostu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

Klarowny, pozbawiony cząstek roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Zakrzepowo-zarostowe zapalenie naczyń (choroba Buergera) ze znacznego stopnia niedokrwieniem kończyn w przypadkach, gdy udrożnienie naczyń jest niewskazane.

Ciężkie przypadki zarostowych schorzeń tętnic obwodowych, szczególnie u pacjentów, u których występuje ryzyko amputacji i nie można wykonać zabiegu chirurgicznego lub zespolenia naczyniowego.

Ciężki, upośledzający zespół Raynauda u pacjentów, którzy nie reagują na inne sposoby leczenia.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Ilomedin 20 należy stosować jedynie pod ścisłą kontrolą lekarza w szpitalach lub w ambulatoriach z odpowiednim wyposażeniem.

Przed rozpoczęciem leczenia u kobiet należy wykluczyć ciążę.

Po rozcieńczeniu (według sposobu opisanego w punkcie 6.6), produkt leczniczy Ilomedin 20 podaje się we wlewie dożylnym, codziennie przez 6 godzin, do żyły obwodowej lub przez cewnik założony do żyły głównej. Dawka zależy od indywidualnej tolerancji i wynosi od 0,5 do 2,0 ng iloprostu/kg mc./min.

Roztwór do infuzji należy przygotować tuż przed podaniem, ponieważ powinien być sterylny.

Zawartość ampułki i rozpuszczalnik należy dokładnie wymieszać.

W momencie rozpoczęcia infuzji, jak również po każdym zwiększeniu dawki należy mierzyć ciśnienie tętnicze krwi i częstość akcji serca.

W ciągu pierwszych 2-3 dni podawania produktu leczniczego ustala się maksymalną dawkę tolerowaną przez pacjenta. W tym celu, leczenie należy rozpocząć od podawania 0,5 ng/kg mc./min. przez 30 minut. Następnie należy zwiększać dawkę o 0,5 ng/kg mc./min. co 30 minut aż do 2,0 ng/kg mc./min. Szybkość podawania wlewu należy ustalić na podstawie masy ciała pacjenta oraz dawki (patrz zamieszczone poniżej tabele do stosowania przy podawaniu produktu leczniczego za pomocą pompy infuzyjnej i pompy strzykawkowej do ciągłego wlewu).

W zależności od wystąpienia działań niepożądanych, takich jak ból głowy, nudności lub niepożądane obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, należy zmniejszyć szybkość podawania wlewu aż do ustalenia dawki tolerowanej przez pacjenta. Jeżeli wystąpią ciężkie działania niepożądane, należy przerwać podawanie produktu leczniczego. Leczenie należy następnie kontynuować – zwykle przez 4 tygodnie – podając dobrze tolerowaną dawkę ustaloną w pierwszych 2-3 dobach.

W zależności od techniki wlewu istnieją dwa różne rozcieńczenia jednej ampulki. Jedno z tych rozcieńczeń jest 10-krotnie mniej stężone od drugiego (0,2 µg/ml vs. 2 µg/ml) i może być podawane tylko przy użyciu pompy infuzyjnej (np. Infusomat®). Z kolei bardziej stężony roztwór jest aplikowany przy użyciu pompy strzykawkowej (np. Perfusor®). Dokładna instrukcja dotycząca przygotowania produktu do stosowania – patrz punkt 6.6.

Szybkość podawania wlewu (ml/godz.) z użyciem pompy infuzyjnej w zależności od dawki

Zazwyczaj, gotowy do użycia roztwór podaje się we wlewie dożylnym przy pomocy pompy infuzyjnej (np. Infusomat®). Instrukcja dotycząca rozcieńczania – patrz punkt 6.6.

Podczas wykonywania wlewu produktu leczniczego Ilomedin 20 o stężeniu 0,2 µg/ml wymaganą szybkość podawania należy dobrać zgodnie z poniższym schematem tak, aby uzyskać dawkę leczniczą 0,5-2,0 ng/kg mc./min.

Można skorzystać z poniższej tabeli, aby ustalić szybkość wykonywania wlewu odpowiadającą aktualnej masie ciała pacjenta oraz dawce, którą należy podać. Należy interpolować, aby dopasować aktualną wagę pacjenta, a następnie określić szybkość wlewu w stosunku do dawki docelowej wyrażonej w ng/kg mc./min.

Masa ciała (kg)	Dawka (ng/kg/min.)			
	0,5	1,0	1,5	2,0
	Szybkość wlewu (ml/godz.)			
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

Szybkość podawania wlewu (ml/godz.) z użyciem pompy strzykawkowej w zależności od dawki

Do podawania wlewu można również użyć pompy strzykawkowej z 50 ml strzykawką do iniekcji (np. Perfusor®). Instrukcja dotycząca rozcieńczania – patrz punkt 6.6.

Podczas wykonywania wlewu produktu leczniczego Ilomedin 20 o stężeniu 2 µg/ml wymaganą szybkość podawania należy dobrać zgodnie z poniższym schematem tak, aby uzyskać dawkę leczniczą 0,5-2,0 ng/kg mc./min.

Można skorzystać z poniższej tabeli aby ustalić szybkość wykonywania wlewu odpowiadającą aktualnej masie ciała pacjenta oraz dawce, którą należy podać. Należy interpolować aby dopasować aktualną wagę pacjenta a następnie określić szybkość wlewu w stosunku od dawki docelowej wyrażonej w ng/kg mc./min.

Masa ciała (kg)	Dawka (ng/kg/min.)			
	0,5	1,0	1,5	2,0
	Szybkość wlewu (ml/godz.)			
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

Leczenie trwa do 4 tygodni. W przypadku zespołu Raynauda, do uzyskania kilkutygodniowej poprawy stanu pacjenta, często wystarczy podawanie leku przez 3 do 5 dni.

Nie zaleca się podawania produktu leczniczego we wlewie ciągłym, trwającym nieprzerwanie kilka dni, ponieważ może rozwinąć się tolerancja na działanie antyagregacyjne iloprostu. Po zakończeniu leczenia może dojść do zwiększonej agregacji płytek krwi, ale nie ma doniesień o powikłaniach klinicznych związanych z tym zjawiskiem.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek

Należy pamiętać, że u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, u których konieczna jest dializa i u pacjentów z marskością wątroby wydalanie iloprostu z organizmu jest zmniejszone. W związku z tym, w tej grupie pacjentów, należy zmniejszyć podawaną dawkę produktu leczniczego, np. podawać połowę zalecanej dawki.

4.3 Przeciwwskazania

- Ciąża;
- Karmienie piersią;
- Stany, w których wpływ produktu leczniczego Ilomedin 20 na płytki krwi może zwiększyć ryzyko krwotoku (np. aktywne wrzody trawienne, uraz, krwotok wewnątrzczaszkowy);
- Ciężka choroba niedokrwienna serca lub niestabilna dławica piersiowa;
- Zawał mięśnia sercowego przebyty w ciągu ostatnich 6 miesięcy;
- Ostra lub przewlekła zastoinowa niewydolność serca (NYHA II-IV);
- Ciężkie zaburzenia rytmu serca;
- Podejrzewany zastój krwi w krążeniu płucnym;
- Nadwrażliwość na iloprost lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nie należy opóźniać wykonania zabiegów chirurgicznych u pacjentów, u których konieczne jest przeprowadzenie szybkiej amputacji (np. zakażona zgorzel).

Należy stanowczo zalecić pacjentom zaprzestanie palenia tytoniu.

Wydalanie iloprostu jest spowolnione u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby i pacjentów z niewydolnością nerek wymagającą dializy (patrz punkty: 4.2 i 5.2).

U pacjentów z niskim ciśnieniem tętniczym krwi nie należy dopuścić do dalszego obniżenia ciśnienia i należy ściśle kontrolować stan pacjentów z chorobami serca.

Należy pamiętać, że u pacjentów, którzy po zakończeniu wlewu zmieniają pozycję z leżącej na stojącą może wystąpić nagłe obniżenie ciśnienia - hipotonia ortostatyczna.

U pacjentów, u których w ciągu ostatnich 3 miesięcy wystąpiły zaburzenia mózgowo-naczyniowe (np. przemijające niedokrwienie, udar), należy z rozważą ocenić stosunek korzyści do ryzyka (patrz również punkt 4.3 Przeciwwskazania: ryzyko wystąpienia krwawienia, np. krwawienia wewnątrzczaszkowego).

Aktualnie dostępne są tylko nieliczne doniesienia w zakresie stosowania leku u dzieci i młodzieży.

Podanie okołonaczyniowe nierozcieńczonego produktu leczniczego Ilomedin 20 może prowadzić do wystąpienia zmian w miejscu podania.

Należy unikać podawania doustnego i kontaktu produktu leczniczego z błonami śluzowymi. W przypadku kontaktu ze skórą iloprost może wywołać długotrwałe, lecz niebolesne zaczerwienienie. Dlatego zaleca się zastosowanie odpowiednich środków ostrożności. Jeżeli dojdzie do kontaktu produktu leczniczego ze skórą, należy ją natychmiast przemyć dużą ilością wody lub roztworem soli fizjologicznej.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Iloprost może nasilać działanie obniżające ciśnienie krwi leków blokujących receptory β -adrenergiczne, antagonistów wapnia i leków bezpośrednio rozszerzających naczynia krwionośne, a także działanie inhibitorów ACE (inhibitory konwertazy angiotensyny). W przypadku wystąpienia nagłego znacznego obniżenia ciśnienia krwi, w celu poprawy należy zmniejszyć dawkę iloprostu.

Ponieważ iloprost może hamować czynność płytek krwi jego stosowanie z innymi lekami przeciwzakrzepowymi (takimi jak heparyna, pochodne kumaryny) lub z innymi inhibitorami agregacji płytek krwi (takimi jak kwas acetylosalicylowy lub inne niesteroidowe leki przeciwzapalne, inhibitory fosfodiesterazy oraz leki nitrowazodylatacyjne, np. molsidomina) może zwiększać ryzyko krwawień. W przypadku wystąpienia krwawienia należy przerwać podawanie iloprostu.

Wcześniejsze doustne podawanie kwasu acetylosalicylowego w dawkach nieprzekraczających 300 mg na dobę przez okres 8 dni nie wpływało na farmakokinetykę iloprostu. W badaniach na zwierzętach wykazano, iż podawanie iloprostu może zmniejszać osoczowe stężenie tkankowego aktywatora plazminogenu (t-PA). Wyniki badań przeprowadzonych u ludzi wykazały, że infuzje iloprostu nie wpływały na właściwości farmakokinetyczne wielokrotnych doustnych dawek digoksyny, ani na farmakokinetykę jednocześnie podawanego pacjentom tkankowego aktywatora plazminogenu.

W badaniach przeprowadzonych na zwierzętach, którym wcześniej podawano glikokortykosteroidy wykazano, że iloprost słabiej rozszerzał naczynia krwionośne, natomiast hamujący wpływ iloprostu na agregację płytek krwi nie zmienił się. Znaczenie tych badań w odniesieniu do ludzi pozostaje niewyjaśnione.

Choć nie przeprowadzono żadnych badań klinicznych, badania *in vitro* dotyczące hamowania aktywności enzymów cytochromu P450 przez iloprost wskazują, że nie należy się spodziewać istotnego wpływu na hamowanie metabolizmu leków za pośrednictwem tych enzymów.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Produktu leczniczego Ilomedin 20 nie należy podawać w czasie ciąży i karmienia piersią (patrz również punkt 4.3).

- **Ciąża**

Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania iloprostu u kobiet w ciąży. W badaniach przedklinicznych na szczurach wykazano toksyczny wpływ na płód, efektów takich nie zaobserwowano natomiast u królików i małp (patrz punkt 5.3).

Jako że potencjalne ryzyko dla ludzi jest nieznane kobiety w wieku rozrodczym powinny w czasie leczenia stosować skuteczne metody antykoncepcji.

- **Karmienie piersią**

Nie wiadomo, czy iloprost przenika do mleka kobiecego. Wykazano, iż bardzo niewielkie ilości iloprostu przenikają do mleka szczurów, dlatego też produktu leczniczego nie należy podawać matkom karmiącym piersią (patrz punkt 4.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ilomedin 20 wpływa na zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, ze względu na możliwość wystąpienia działań niepożądanych, takich jak bóle głowy, zawroty głowy i niedociśnienie tętnicze.

4.8 Działania niepożądane

4.8.1 Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej obserwowanymi objawami niepożądanymi (występującymi z częstością $\geq 10\%$) u pacjentów otrzymujących iloprost podczas badań klinicznych są: bóle głowy, uderzenia gorąca, nudności, wymioty i nadmierna potliwość. Wymienione objawy niepożądane występują zwykle na początku leczenia i szybko przemijają po zmniejszeniu dawki.

Najcięższymi działaniami niepożądanymi u pacjentów otrzymujących iloprost są: incydent ze strony naczyń mózgowych, zawał serca, zator tętnicy płucnej, niewydolność serca, drgawki, hipotensja, częstoskurcz, astma, dusznica bolesna, duszność i obrzęk płuc.

Inna grupa działań niepożądanych związana jest z reakcjami w miejscu infuzji. Do objawów tych należą m.in.: zaczerwienienie i ból w miejscu podania. W niektórych przypadkach rozszerzenie naczyń krwionośnych może prowadzić do zaczerwienienia wzdłuż przebiegu żyły, do której podano produkt leczniczy.

Ogólny profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Ilomedin 20 wynika z badań po wprowadzeniu produktu do obrotu oraz zebranych danych z badań klinicznych. Rzeczywista częstotliwość ich występowania została oparta na łącznej liczbie 3325 pacjentów otrzymujących iloprost w badaniach klinicznych kontrolowanych i niekontrolowanych oraz w programach indywidualnego stosowania głównie u ludzi w podeszłym wieku, cierpiących na liczne dodatkowe schorzenia z zarostowym zapaleniem tętnic obwodowych (PAOD) w zaawansowanej fazie III lub IV i u pacjentów z zakrzepowo-zarostowym zapaleniem naczyń (TAO), szczegółowe informacje patrz tabela 1.

4.8.2 Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane obserwowane podczas stosowania produktu leczniczego Ilomedin wymieniono w poniższej tabeli. Zostały one uporządkowane według klasyfikacji układów narządowych MedDRA

(MedDRA, wersja 14.1). Aby opisać poszczególne działania niepożądane, ich synonimy oraz związane z nimi stany zastosowano najbardziej odpowiednią nomenklaturę MedDRA. Działania niepożądane z badań klinicznych zostały sklasyfikowane według ich częstości występowania. Częstość występowania działań niepożądanych określono następująco: bardzo często $\geq 1/10$; często $\geq 1/100$ do $< 1/10$; niezbyt często $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$; rzadko $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$.

Tabela 1: Działania niepożądane zgłoszone w trakcie badań klinicznych lub po wprowadzeniu do obrotu u pacjentów leczonych produktem leczniczym Ilomedin 20

Klasyfikacja układów narządowych MedDRA	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Małopłytkowość	
Zaburzenia układu immunologicznego			Nadwrażliwość	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Zmniejszenie apetytu		
Zaburzenia psychiczne		Apatia, stan splątania	Niepokój, depresja, halucynacje	
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Zawroty głowy, parestezja / uczucie pulsującego bólu, hiperestezja/ uczucie pieczenia, niepokój/ podniecenie, uspokojenie, senność	Drgawki*, omdlenie, drżenia, migrena	
Zaburzenia oka			Niewyraźne widzenie, podrażnienie oka, ból oka	
Zaburzenia ucha i błędnika				Zaburzenia przedsionkowe
Zaburzenia serca		Tachykardia*, bradykardia, dusznica bolesna*	Zawał mięśnia sercowego*, niewydolność serca*, arytmia/ dodatkowe skurcze	
Zaburzenia naczyń	Uderzenia gorąca	Niedociśnienie*, zwiększenie ciśnienia tętniczego	Udar naczyniowy mózgu*, niedokrwienie mózgu, zator tętnicy płucnej* zakrzepica żył głębokich	
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia		Duszność*	Astma*, obrzęk płuc	Kaszel

Klasyfikacja układów narządowych MedDRA	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności, wymioty	Biegunka, dyskomfort brzucha/ ból brzucha	Krwawa biegunka, krwotok z odbytu Niestrawność, bolesne parcie na stolec, zaparcie, czkawka, dysfagia, suchość błony śluzowej jamy ustnej, zaburzenia smaku	Zapalenie odbytnicy
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			Żółtaczką	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Nadmierna potliwość		Świąd	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Ból żuchwy/ szczękocisk, ból mięśni, ból stawów	Tężyca, skurcze mięśniowe, hipertonia	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Ból nerek, bolesne parcie na mocz, nieprawidłowości w moczu, utrudnione oddawanie moczu, zaburzenia czynności dróg moczowych	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Ból, gorączka/ zwiększenie temperatury ciała, uczucie gorąca, osłabienie/ złe samopoczucie, dreszcze, zmęczenie, pragnienie, reakcje w miejscu infuzji (zaczerwienienie w miejscu podania infuzji, ból w miejscu podania infuzji, zapalenie żyły w miejscu podania infuzji)		

*zgłoszono przypadki zagrażające życiu i/lub prowadzące do zgonu

U pacjentów z chorobą wieńcową, podanie iloprostu może wywołać dusznicę bolesną. Ryzyko krwawień ulega zwiększeniu u pacjentów, u których stosuje się jednocześnie iloprost oraz inhibitory agregacji płytek, heparynę lub antykoagulanty z grupy kumaryn.

4.9 Przedawkowanie

- Objawy

Można spodziewać się wystąpienia spadku ciśnienia tętniczego krwi, jak też bólu głowy, zaczerwienienia twarzy, nudności, wymiotów i biegunki.

Możliwe są też: wzrost ciśnienia tętniczego krwi, bradykardia lub tachykardia oraz ból kończyn lub pleców.

- Leczenie

Nie jest znane specyficzne antidotum. Zaleca się przerwanie podawania leku, monitorowanie pacjenta i leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inhibitory agregacji płytek krwi z wyjątkiem heparyny
Kod ATC: B 01 AC

Iloprost, substancja czynna produktu leczniczego Ilomedin 20, jest syntetycznym analogiem prostacykliny. Zaobserwowano następujące działania farmakologiczne:

- Hamowanie agregacji płytek krwi, przylegania płytek krwi i reakcji uwalniania
- Rozszerzenie tętniczek i żyłek
- Wzrost gęstości naczyń włosowatych i zmniejszenie podwyższonej przepuszczalności naczyń wywołanej przez mediatory, takie jak serotonina lub histamina w mikrokążeniu
- Stymulacja endogennego potencjału fibrynolitycznego
- Efekty przeciwzapalne, takie jak: zmniejszenie zdolności do adhezji i migracji leukocytów po uszkodzeniu śródbłonna naczyń oraz zmniejszenie uwalniania czynnika martwicy nowotworu (TNF).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

- Dystrybucja

Iloprost osiąga stałe stężenie w surowicy krwi w ciągu 10-20 minut po rozpoczęciu wlewu dożylnego. Stężenie to jest wprost proporcjonalne do szybkości podawania leku. Stężenie rzędu 135 ± 24 pg/ml uzyskuje się, podając wlew z szybkością 3 ng/kg mc./min. Po zakończeniu podawania leku, w wyniku szybkiego metabolizmu, jego stężenie w surowicy krwi zmniejsza się gwałtownie. Klirens metaboliczny leku wynosi 20 ± 5 ml/kg mc./min. Okres półtrwania końcowej fazy leku w surowicy wynosi 0,5 godziny, co w rezultacie powoduje zmniejszenie stężenia leku w surowicy do 10% wartości właściwej dla stanu stacjonarnego po dwóch godzinach od zakończenia wlewu.

Interakcje iloprostu z innymi lekami wynikające z wiązania z białkami są mało prawdopodobne, ponieważ większa część iloprostu wiąże się z albuminami surowicy krwi (wiązanie z białkiem: 60%),

a tylko niewielka ilość leku znajduje się w postaci wolnej. Wpływ iloprostu na biotransformację innych leków jest również niezwykle mało prawdopodobny ze względu na jego szlak metaboliczny i małą dawkę całkowitą.

- **Metabolizm**

Iloprost jest w znacznym stopniu metabolizowany głównie przez beta-oksydację karboksylowego łańcucha bocznego. Substancja czynna w stanie niezmienionym nie jest eliminowana. Głównym metabolitem jest tetranor-iloprost, który znajduje się w moczu w postaci wolnych i sprzężonych 4 diastereoizomerów. Tetranor-iloprost jest farmakologicznie nieaktywny jak wykazano w badaniach na zwierzętach. Badania *in vitro* sugerują, że metabolizm iloprostu w płucach po podaniu dożylnym i po inhalacji jest podobny.

- **Eliminacja**

U uczestników badań z prawidłową czynnością nerek i wątroby wydalenie iloprostu po infuzji dożylnej charakteryzuje się w większości przypadków dwufazowym profilem ze średnimi okresami półtrwania w granicach 3-5 minut i 15-30 minut. Wartość całkowitego klirensu iloprostu wynosi około 20 ml/kg mc./min., co wskazuje na udział pozawątrobowych procesów w metabolizmie iloprostu.

Przeprowadzono bilans masowy u zdrowych osobników z użyciem radioizotopu ^3H -iloprostu. Po infuzji dożylnej odzysk całkowitej radioaktywności wynosił 81%, odpowiednio w moczu i kale 68% i 12%. Metabolity były wydalone z osocza krwi i moczu w dwóch fazach, dla których obliczono okresy półtrwania wynoszące około 2 i 5 godzin (osocze krwi) oraz 2 i 18 godzin (mocz).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek:

W badaniu dotyczącym dożylnej infuzji iloprostu u pacjentów z krańcową niewydolnością nerek poddawanych przerywanej dializie, wykazano znacznie niższy klirens (średni klirens = 5 ± 2 ml/min/kg mc.) niż u pacjentów z niewydolnością nerek nie poddawanych przerywanej dializie (średni klirens = 18 ± 2 ml/min/kg mc.).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby:

Ponieważ iloprost w znacznym stopniu jest metabolizowany w wątrobie, zaburzenia czynności wątroby wpływają na stężenie substancji czynnej w osoczu krwi. W badaniu z udziałem 8 pacjentów z marskością wątroby, którym podawano lek dożylnie oszacowano na podstawie otrzymanych wyników, że średni klirens iloprostu wynosi 10 ml/min/kg mc.

Wiek i płeć:

Wiek i płeć nie mają znaczenia klinicznego w farmakokinetyce iloprostu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego i toksycznego wpływu na reprodukcję, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

- **Toksyczność układowa**

W badaniach nad toksycznością ostrą pojedyncze dożylne i doustne dawki iloprostu powodowały silne objawy zatrucia lub śmierć zwierzęcia (podawanie dożylne) w dawkach wyższych mniej więcej o dwa rzędy wielkości od dożylnej dawki terapeutycznej. Uwzględniając silne działanie farmakologiczne iloprostu i wymagane dawki lecznicze, wyniki uzyskane w badaniach nad ostrą toksycznością nie wskazują na ryzyko poważnych działań niepożądanych u ludzi. Jak należało się spodziewać dla

prostacykliny, iloprost wywoływał skutki hemodynamiczne (rozszerzenie naczyń, zaczerwienienie skóry, niedociśnienie, hamowanie czynności płytek krwi, zaburzenia oddechowe) i ogólne objawy zatrucia, takie jak apatia, zaburzenia chodu i zmiany postawy.

W badaniach nad toksycznością systemową iloprost podawany w dawkach powyżej 14 ng/kg mc./min. w ciągłym wlewie dożylnym spowodował nieznaczny spadek ciśnienia krwi; ciężkie objawy niepożądane (niedociśnienie, zaburzenia układu oddechowego) wystąpiły tylko po podaniu bardzo wysokich dawek leku.

Ciągła infuzja dożylna/podskórna iloprostu trwająca do 26 tygodni u gryzoni i nie-gryzoni w dawkach, które w stosunku do ludzi przekraczały ekspozycję ogólnoustrojową od 14 do 47 razy (na podstawie stężenia w osoczu krwi) nie wpływała toksycznie na narządy. Zaobserwowano jedynie spodziewane działanie farmakologiczne, takie jak niedociśnienie, zaczerwienienie skóry, duszność i nasiloną perystaltykę jelit.

- Genotoksyczność, karcynogenność

W badaniach prowadzonych w warunkach *in vivo* oraz *in vitro* nie wykazano mutagennego działania leku.

W badaniach na szczurach i myszach nie wykazano działania karcynogennego iloprostu.

- Toksykologia reprodukcyjna

W badaniach nad embriotoksycznością i fetotoksycznością na szczurach, ciągle podawanie dożylne iloprostu prowadziło do nieprawidłowości pojedynczych paliczków przednich łap u niektórych płodów / osesków niezależnie od dawki.

Zmian tych nie uważa się za rzeczywiste działanie teratogenne, ale najprawdopodobniej są one związane z opóźnieniem wzrostu wywoływanym przez iloprost w późnym etapie organogenezy z powodu zmian hemodynamicznych w obrębie płodu i łożyska. W porównywalnych badaniach embriotoksyczności na królikach i małpach, nie zaobserwowano zniekształcenia palców, ani innych poważniejszych nieprawidłowości budowy u płodów/młodych, nawet po podaniu największych dawek, przekraczających wielokrotnie dawki stosowane u ludzi.

U szczurów zaobserwowano bardzo niewielkie przenikanie iloprostu do mleka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

trometamol
etanol 96%
chlorek sodu
kwas solny 1 mol/l
woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

4 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze do 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułki z bezbarwnego szkła o pojemności 1 i 3 ml, zawierające po 1 i 2,5 ml koncentratu.

- Opakowania
1 ampłka po 1 ml koncentratu,
5 ampulek po 1 ml koncentratu,
1 ampłka po 2,5 ml koncentratu,
5 ampulek po 2,5 ml koncentratu.
Ampułki w tekturowych pudełkach.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Produkt leczniczy Ilomedin 20 należy podawać tylko po uprzednim rozcieńczeniu.

Ze względu na możliwość interakcji, nie należy dodawać innych leków do roztworu przygotowanego do podania.

Roztwór do wlewu należy sporządzić tuż przed podaniem, aby był jałowy.

- Przygotowywanie roztworów

Roztwór Ilomedin 20 do podania przy użyciu pompy infuzyjnej:

W tym celu, w przypadku ampułki zawierającej 2,5 ml (50 µg) produktu leczniczego Ilomedin 20, zawartość należy rozcieńczyć jałowym roztworem soli fizjologicznej lub 5% roztworem glukozy do objętości 250 ml. Jeżeli ampłka zawiera 1 ml (20 µg) produktu leczniczego, zawartość należy rozcieńczyć jałowym roztworem soli fizjologicznej lub 5% roztworem glukozy do objętości 100 ml. Tak przygotowany roztwór należy dokładnie wymieszać.

Roztwór Ilomedin 20 do podania przy użyciu pompy strzykawkowej:

W tym celu, w przypadku ampułki zawierającej 2,5 ml (50 µg) produktu leczniczego Ilomedin 20, zawartość należy rozcieńczyć jałowym roztworem soli fizjologicznej lub 5% roztworem glukozy do objętości 25 ml. Jeżeli ampłka zawiera 1 ml (20 µg) produktu leczniczego, zawartość należy rozcieńczyć jałowym roztworem soli fizjologicznej lub 5% roztworem glukozy do objętości 10 ml.

Przed zastosowaniem leku należy sprawdzić termin ważności podany na opakowaniu i nie stosować leku po jego upływie.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Bayer Pharma AG
D-13342 Berlin
Niemcy

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

9463

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

16.07.2002 r.

28.05.2007 r.

05.08.2008 r.

03.04.2012 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**