

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Ilomedin 20 mikrogramov/ml koncentrat za raztopino za infundiranje

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml koncentrata vsebuje 27 mikrogramov trometamolijevega iloprostata (kar ustreza 20 mikrogramov iloprostata).

Pomožne snovi z znanim učinkom:

etanol (1,62 mg/ml), natrijev klorid (9 mg/ml)

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje  
bister, brez delcev

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje napredovale thrombangiitis obliterans (Buergerjeve bolezni) s kritično ishemijo okončine v primerih, ko revaskularizacija ni indicirana.

Le v izjemnih primerih, o katerih odloča zdravniški konzilij, se zdravilo lahko uporablja za zdravljenje napredovale periferne arterijske okluzijske bolezni (grozeče gangrene) tedaj, ko revaskularizacijski posegi niso možni.

Zdravljenje bolnikov z Raynaudovim fenomenom, ki bolnika hudo prizadene, in se ne odziva na druge oblike zdravljenja.

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Ilomedin 20 mikrogramov/ml koncentrat za raztopino za infundiranje (Ilomedin) se sme uporabljati samo pod strogim nadzorom v bolnišnicah ali zdravstvenih ustanovah z ustrezno opremo.

Pri ženskah je treba pred začetkom zdravljenja izključiti nosečnost.

Zdravilo Ilomedin se sme uporabiti samo po redčenju (glejte poglavje 6.6 »Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom«) kot 6-urna intravenska infuzija v periferno veno ali centralni venski kateter. Odmerek je treba prilagoditi glede na to kako posameznik zdravilo prenaša, v odmerku od 0,5 do 2 ng iloprostata/kg telesne mase/minuto.

Za zagotovitev sterilnosti je treba vsak dan pripraviti svežo raztopino za infundiranje.

Vsebino ampule in raztopino za redčenje je treba dobro premešati.

Na začetku infundiranja in po vsakem povečanju odmerka je treba izmeriti krvni tlak in frekvenco srčnega utripa.

V prvih 2 do 3 dneh je treba ugotoviti odmerek, ki ga posameznik prenaša. Zdravljenje je treba začeti s hitrostjo infundiranja 0,5 ng/kg/min, 30 minut. Odmerek se povečuje po 0,5 ng/kg/min na približno 30 minut do največ 2 ng/kg/min. Natančno hitrost infundiranja je treba izračunati glede na telesno maso, da je dosežen odmerek infuzije v območju od 0,5 do 2 ng/kg/min (glejte spodnji preglednici - uporaba infuzijske črpalke oz. uporaba perfuzorja z brizgo).

Glede na pojav neželenih učinkov kot so glavobol in navzea ali neželeno znižanje krvnega tlaka, je treba hitrost infundiranja zmanjšati, dokler se ne najde odmerka, ki ga bolnik prenaša. Če so neželeni učinki hudi, je treba infundiranje prekiniti. Zdravljenje je nato treba nadaljevati – ponavadi 4 tedne – z odmerkom, za katerega se je v prvih 2 do 3 dneh izkazalo, da ga bolnik prenaša.

Odvisno od načina infundiranja sta v eni ampuli dve različni razredčenji. Eno od njiju je desekrat manj koncentrirano kot drugo (0,2 mikrograma/ml oziroma 2 mikrograma/ml) in se ga sme aplicirati le z infuzijsko črpalko (npr. Infusomat®); raztopino z večjo koncentracijo pa s perfuzorjem z brizgo (npr. Perfusor®); za navodila glede priprave in ravnanja z zdravilom glejte poglavje 6.6.

#### Hitrost infundiranja (ml/uro) za različne odmerke pri uporabi z infuzijsko črpalko

Za uporabo pripravljeno infuzijsko raztopino se praviloma infundira intravensko z infuzijsko črpalko (npr. Infusomat®). Za navodila glede redčenja zdravila za uporabo z infuzijsko črpalko glejte poglavje 6.6 Navodila za pripravo in ravnanje z zdravilom.

Pri uporabi zdravila Ilomedin v koncentraciji 0,2 mikrograma/ml je treba potrebno hitrost infundiranja določiti po opisani shemi, da se doseže odmerek v območju od 0,5 do 2 ng/kg/min.

Naslednjo preglednico lahko uporabite za izračun hitrosti infundiranja glede na bolnikovo telesno maso in odmerek, ki ga je treba infundirati. Glede na bolnikovo dejansko telesno maso se izbere hitrost infundiranja, ki ustreza želenemu odmerku v ng/kg/min.

| telesna<br>masa [kg] | odmerek [ng/kg/min]           |    |      |    |
|----------------------|-------------------------------|----|------|----|
|                      | 0,5                           | 1  | 1,5  | 2  |
|                      | hitrost infundiranja [ml/uro] |    |      |    |
| 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 |

#### Hitrost infundiranja (ml/uro) za različne odmerke pri uporabi s perfuzorjem z brizgo

Uporabiti je mogoče tudi perfuzor s 50-ml injekcijsko brizgo (npr. Perfusor®). Za navodila glede redčenja zdravila za uporabo s perfuzorjem z brizgo glejte poglavje 6.6 »Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom«.

Pri uporabi zdravila Ilomedin v koncentraciji 2 mikrograma/ml je treba potrebno hitrost infundiranja določiti po opisani shemi, da se doseže odmerek v območju od 0,5 do 2 ng/kg/min.

Naslednjo preglednico lahko uporabite za izračun hitrosti infundiranja glede na bolnikovo telesno maso in odmerek, ki ga je treba infundirati. Glede na bolnikovo dejansko telesno maso se izbere hitrost infundiranja, ki ustreza želenemu odmerku v ng/kg/min.

| telesna<br>masa [kg] | odmerek [ng/kg/min]           |     |      |     |
|----------------------|-------------------------------|-----|------|-----|
|                      | 0,5                           | 1   | 1,5  | 2   |
|                      | hitrost infundiranja [ml/uro] |     |      |     |
| 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 |

Zdravljenje traja do 4 tedne. Za večtedensko izboljšanje pri Raynaudovem fenomenu pogosto zadošča krajše zdravljenje (3 do 5 dni).

Neprekinjeno večdnevno infundiranje ni priporočljivo zaradi možnega pojava tahifilaksije trombocitov in možne povečane agregacije trombocitov (hiperagregabilnost) na koncu zdravljenja, čeprav niso poročali o kliničnih zapletih, ki bi bili povezani s temi pojavi.

- Bolniki z ledvično ali jetrno okvaro

Upoštevati je treba, da je izločanje iloprostazmanjšano pri bolnikih z ledvično okvaro, ki potrebujejo dializo, in pri bolnikih z jetrno cirozo. Pri teh bolnikih je treba odmerek zmanjšati (npr. na polovico priporočenega odmerka).

### 4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost za učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1
- nosečnost
- dojenje
- bolezni, pri katerih bi učinki zdravila Ilomedin na trombocite lahko povečali tveganje za krvavitve (npr. aktivne peptične razjede, poškodbe, intrakranialna krvavitev)
- huda koronarna bolezen srca ali nestabilna angina pectoris
- miokardni infarkt v zadnjih šestih mesecih
- akutno ali kronično kongestivno srčno popuščanje (NYHA II–IV)
- hude aritmije
- sum na pljučno kongestijo

### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pri bolnikih, ki nujno potrebujejo amputacijo (npr. pri vlažni gangreni), se ne sme odlašati z operacijo.

Bolnikom je treba strogo odsvetovati kajenje.

Izločanje iloprostazmanjšano pri bolnikih z motenim delovanjem jeter in bolnikih z ledvično okvaro, ki potrebujejo dializo (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Pri bolnikih z nizkim krvnim tlakom je treba preprečiti dodatno znižanje krvnega tlaka. Bolnike s pomembno boleznijo srca je treba skrbno nadzorovati.

Pri bolnikih, ki po aplikaciji zdravila vstanejo (iz ležečega v pokončni položaj), se lahko pojavi ortostatska hipotenzija.

Pri bolnikih, ki so v zadnjih 3 mesecih doživeli cerebrovaskularen dogodek (npr. tranzitorno ishemično atako, možgansko kap), je treba natančno pretehtati koristi in tveganja (glejte tudi poglavje 4.3; tveganje za krvavitve, npr. intrakranialna krvavitev).

Infundiranje nerazredčenega zdravila Ilomedin ob žilo lahko povzroči lokalne spremembe na mestu injiciranja.

Zdravilo Ilomedin se ne sme zužiti in ne sme priti v stik s sluznicami. Če pride iloprost v stik s kožo, lahko povzroči dolgotrajen vendar neboleč eritem. Da bi preprečili stik iloprosta s kožo, je treba uporabiti ustrezne previdnostne ukrepe. V primeru stika s kožo je treba prizadeti predel takoj sprati z veliko količino vode ali fiziološke raztopine.

#### Pediatrična populacija

Trenutno so na voljo le posamezna poročila o uporabi zdravila Ilomedin pri otrocih in mladostnikih.

Informacije o pomožnih snoveh

#### *Zdravilo vsebuje etanol*

To zdravilo vsebuje 1,62 mg alkohola (etanola) v enem mililitru. Količina v 1 ml zdravila ustreza 0,04 ml piva oziroma 0,02 ml vina. Majhna količina alkohola v zdravilu ne bo imela nobenih opaznih učinkov.

#### *Zdravilo vsebuje natrij*

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na 1 ml, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Iloprost lahko poveča antihipertenzivno delovanje blokatorjev  $\beta$ -receptorjev, kalcijevih antagonistov, vazodilatatorjev in ACE zaviralcev. Če se pojavi izrazita hipotenzija, je treba zmanjšati odmerek iloprosta.

Ker iloprost zavira delovanje trombocitov, lahko sočasna uporaba z antikoagulantmi (npr. heparinom, kumarinskimi antikoagulantmi) in drugimi zaviralci agregacije trombocitov (npr. acetilsalicilno kislino, nesteroidnimi protivnetnimi zdravili, zaviralci fosfodiesteraze ter nitrovazodilatatorji, npr. molsidominom) poveča tveganje za krvavitve. Če pride do krvavitve, je treba z infundiranjem iloprosta prenehati.

Peroralna premedikacija z acetilsalicilno kislino v odmerkih do 300 mg na dan v obdobju 8 dni ni vplivala na farmakokinetiko iloprosta. V študiji na živalih so ugotovili, da lahko iloprost zmanjša plazemsko koncentracijo tPA v stanju dinamičnega ravnovesja. Izsledki študij pri ljudeh kažejo, da infuzije iloprosta pri bolnikih ne vplivajo na farmakokinetiko večkratnih peroralnih odmerkov digoksina in da iloprost ne vpliva na farmakokinetiko sočasno uporabljenega tPA.

V poskusih na živalih vazodilacijski učinek iloprosta oslabi, če so živali predhodno zdravljene z glukokortikoidi; zaviralni učinek na agregacijo trombocitov se ne spremeni. Pomen tega izsledka za uporabo pri ljudeh še ni znan.

Čeprav kliničnih študij niso izvedli, so študije *in vitro*, v katerih so proučevali zaviralne lastnosti iloprosta na delovanje encimov citokroma P450, pokazale, da zaradi iloprosta ni pričakovati pomembnejšega zaviralnega učinka preko encimskega sistema P450 na presnovo zdravil.

### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

Zdravilo Ilomedin se ne sme uporabljati pri nosečnicah in doječih ženskah (glejte poglavje 4.3).

#### Nosečnost

Podatkov o uporabi zdravila Ilomedin pri nosečnicah je malo. Predklinične študije so pokazale fetotoksičnost pri podganah, ne pa pri kuncih in opicah (glejte poglavje 5.3).

Ker potencialno tveganje uporabe zdravila Ilomedin med nosečnostjo ni znano, morajo ženske v rodni dobi med zdravljenjem uporabljati učinkovito kontracepcijo.

## Dojenje

Ni znano, ali iloprost prehaja v materino mleko. Ker pri podganah prehaja v mleko izredno majhna količina iloprosta, se tega zdravila ne sme uporabljati pri ženskah, ki dojijo.

## **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Glede na neželene učinke, o katerih so poročali, lahko zdravilo Ilomedin vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev (glejte poglavje 4.8).

## **4.8 Neželeni učinki**

### *Povzetek podatkov o varnosti zdravila*

Povzetek podatkov o varnosti zdravila Ilomedin temelji na podatkih iz obdobja trženja zdravila in zbranih podatkih iz kliničnih preskušanj.

Pogostnosti temeljijo na podatkih zbranih pri 3325 bolnikih, ki so dobivali iloprost bodisi v nadzorovanih ali nenadzorovanih kliničnih preskušanjih bodisi v programu sočutne rabe zdravila; predvsem pri starejših in multimorbidnih bolnikih s periferno arterijsko okluzivno boleznijo (PAOB) v njenem napredovalnem III. in IV. stadiju in pri bolnikih s trombangiitis obliterans (TAO); za podrobnosti glejte preglednico 1.

Neželeni učinki, o katerih so najpogostejše ( $\geq 10\%$ ) poročali pri bolnikih, ki so v kliničnih preskušanjih prejeli iloprost, so glavobol, vročinski oblivi, navzea, bruhanje in hiperhidroza. Najpogostejše se pojavijo na začetku zdravljenja, ko se titrira odmerek za določitev odmerka, ki ga posamezni bolnik najbolje prenaša. Vendar vsi ti neželeni učinki po zmanjšanju odmerka ponavadi hitro izzvenijo.

Najbolj resni neželeni učinki pri bolnikih, ki prejemajo iloprost, so cerebrovaskularni dogodek, srčni infarkt, pljučna embolija, srčno popuščanje, konvulzije, hipotenzija, tahikardija, astma, angina pektoris, dispneja in pljučni edem.

Druga skupina neželenih učinkov je povezana z lokalnimi reakcijami na mestu infundiranja. Tako se npr. lahko pojavijo rdečina na mestu infundiranja in bolečina na mestu infundiranja, ali pa vazodilatacija v koži povzroči progast eritem nad veno, v katero je bilo aplicirano zdravilo.

### *Tabelarni pregled neželenih učinkov*

Neželeni učinki, ki so jih opazili pri uporabi zdravila Ilomedin, so navedeni v spodnji preglednici. Razvrščeni so po organskih sistemih. Za opis določenega neželenega učinka, sinonima ali sorodnega stanja je naveden najustreznejši izraz po klasifikaciji MedDRA.

Neželeni učinki iz kliničnih preskušanj so razvrščeni po njihovi pogostnosti. Po pogostnosti so neželeni učinki opredeljeni kot sledi: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ) in redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ).

Preglednica 1: Neželeni učinki o katerih so poročali v kliničnih preskušanjih ali v obdobju trženja pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z zdravilom Ilomedin

| Organski sistem (MedDra)             | Zelo pogosti | Pogosti | Občasni          | Redki |
|--------------------------------------|--------------|---------|------------------|-------|
| Bolezni krvi in limfatičnega sistema |              |         | trombocitopenija |       |
| Bolezni imunskega sistema            |              |         | preobčutljivost  |       |

|                                                                |                  |                                                                                                                            |                                                                                                                        |                     |
|----------------------------------------------------------------|------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| <b>Presnovne in prehranske motnje</b>                          |                  | zmanjšán apetit                                                                                                            |                                                                                                                        |                     |
| <b>Psihiatrične motnje</b>                                     |                  | apatičnost, zmedenost                                                                                                      | anksioznost, depresija, halucinacije                                                                                   |                     |
| <b>Bolezni živčevja</b>                                        | glavobol         | omotica, vrtoglavica, parestezije/kljuvajoč občutek, hiperesteziya, pekoč občutek, nemir, agitiranost, sedacija, zaspanost | konvulzije*, sinkopa, tremor, migrena,                                                                                 |                     |
| <b>Očesne bolezni</b>                                          |                  |                                                                                                                            | zamegljen vid, draženje v očeh, bolečine v očeh                                                                        |                     |
| <b>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</b>           |                  |                                                                                                                            |                                                                                                                        | vestibularne motnje |
| <b>Srčne bolezni</b>                                           |                  | tahikardija*, bradikardija, angina pectoris*                                                                               | srčni infarkt*, srčno popuščanje*, aritmija, ekstrasistole                                                             |                     |
| <b>Žilne bolezni</b>                                           | vročinski oblivi | hipotenzija*, zvišan krvni tlak                                                                                            | cerebrovaskularni dogodki*/ishemija možganov, pljučna embolija, globoka venska tromboza                                |                     |
| <b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b> |                  | dispneja*                                                                                                                  | astma*, pljučni edem*                                                                                                  | kašelj              |
| <b>Bolezni prebavil</b>                                        | navzea, bruhanje | driska, neprijeten občutek v trebuhu, bolečine v trebuhu                                                                   | krvava driska, rektalna krvavitev, dispepsija, rektalni tenezmi, zaprtje, spahovanje, disfagija, suha usta/disgevizija | proktitis           |
| <b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b>                   |                  |                                                                                                                            | zlatenica                                                                                                              |                     |
| <b>Bolezni kože in podkožja</b>                                | hiperhidroza     |                                                                                                                            | pruritus                                                                                                               |                     |
| <b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>   |                  | bolečine v čeljusti, trizmus, mialgija/artralgija,                                                                         | tetaniya, mišični spazmi, hipertoniya                                                                                  |                     |
| <b>Bolezni sečil</b>                                           |                  |                                                                                                                            | bolečine v ledvicah, tenezmi sečnega mehurja,                                                                          |                     |

|                                                        |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                   |  |
|--------------------------------------------------------|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|--|
|                                                        |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | nenormalnosti seča,<br>dizurija,<br>bolezni sečil |  |
| <b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b> |  | bolečine,<br>pireksija/zvišana telesna temperatura,<br>občutek vročine,<br>astenija,<br>splošno slabo počutje,<br>mrzlica,<br>izčrpanost/<br>utrujenost,<br>žeja,<br>reakcija na mestu infundiranja<br>(eritem na mestu infundiranja,<br>bolečina na mestu infundiranja,<br>flebitis na mestu infundiranja) |                                                   |  |

\* poročali so o življenjsko ogrožajočih ali/in smrtnih primerih

Iloprost lahko povzroči angino pectoris, predvsem pri bolnikih s koronarno srčno boleznijo.

Tveganje za krvavitve je povečano pri bolnikih, ki sočasno prejemajo zaviralce agregacije trombocitov, heparin ali kumarinske antikoagulate.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke  
Sektor za farmakovigilanco  
Nacionalni center za farmakovigilanco  
Slovenčeva ulica 22  
SI-1000 Ljubljana  
Tel: +386 (0)8 2000 500  
Faks: +386 (0)8 2000 510  
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si  
spletna stran: www.jazmp.si

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

### **• Simptomi**

Pojavijo se lahko hipotenzivne reakcije, pa tudi glavobol, vročinski oblivi, navzea, bruhanje in driska. Pojavijo se lahko tudi zvišanje krvnega tlaka, bradikardija ali tahikardija ter bolečine v okončinah ali hrbtu.

### **• Zdravljenje**

Specifični antidot ni znan.

Priporoča se prekinitev uporabe iloprost, spremljanje bolnika in simptomatsko zdravljenje.

## 5 FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zaviralci agregacije trombocitov brez heparina, oznaka ATC: B01AC11

Iloprost je sintetični analog prostaciklina. Ugotovljeni so bili naslednji farmakološki učinki:

- zaviranje agregacije in adhezije trombocitov ter reakcij sproščanja,
- razširitev arteriol in venul,

Poveča se gostota kapilar in zmanjša povečana žilna permeabilnost, ki jo povzročajo mediatorji kot so serotonin ali histamin v mikrocirkulaciji.

- stimulacija endogene fibrinolize,

Protivnetni učinki, npr. zaviranje adhezije levkocitov po endotelijski leziji in zmanjšanje kopičenja levkocitov v poškodovanem tkivu, ter zmanjšano sproščanje tumorje nekrotizirajočega faktorja.

### 5.2 Farmakokinetične lastnosti

#### Porazdelitev

Stanje dinamičnega ravnotežja v plazmi je doseženo že v 10 do 20 minutah po začetku intravenskega infundiranja. Stanje dinamičnega ravnotežja v plazmi je linearno povezano s hitrostjo infundiranja. S hitrostjo infundiranja 3 ng/kg/min se doseže plazemska koncentracija približno  $135 \pm 24$  pg/ml. Zaradi hitre presnove plazemska koncentracija ilopropa po koncu infundiranja zelo hitro upade. Metabolični očistek snovi iz plazme je približno  $20 \pm 5$  ml/kg/min. Razpolovni čas končne plazemske porazdelitve je 0,5 ure, zaradi česar raven snovi že v dveh urah po koncu infundiranja pade na manj kot 10 % koncentracije v stanju dinamičnega ravnotežja.

Medsebojno delovanje z drugimi zdravili v plazmi ni verjetno, ker je večji del ilopropa vezan na albumine krvne plazme (vezava na beljakovine 60 %) in je dosežena koncentracija zelo nizka. Prav tako je zaradi presnovnih poti in majhnega absolutnega odmerka izredno malo verjetno, da bi zdravljenje z iloprostom vplivalo na biotransformacijo drugih zdravil.

#### Biotransformacija

Iloprost se presnavlja predvsem preko  $\beta$ -oksidacije karboksilne stranske verige. V nespremenjeni obliki se ne izloča. Glavni presnovek je tetranor-iloprost, ki se v seču nahaja v prosti obliki in konjugiran v 4 diastereoizomerih. Glede na izsledke poskusov na živalih, je tetranor-iloprost farmakološko neaktiven. Izsledki *in vitro* študij kažejo, da je presnova ilopropa v pljučih po intravenski aplikaciji ali inhalaciji podobna.

#### Izločanje

Pri bolnikih z normalnim ledvičnim in jetrnim delovanjem je po intravenskem infundiranju za porazdelitev ilopropa v večini primerov značilen dvofazni profil s povprečnimi razpolovnimi časi od 3 do 5 minut in od 15 do 30 minut. Celotni očistek ilopropa je približno 20 ml/kg/min, kar kaže na ekstrahepatično presnovo ilopropa.

Študija masnega ravnovesja je bila opravljena pri zdravih preiskovancih s pomočjo  $^3\text{H}$ -ilopropa. Po intravenskem infundiranju je skupna radioaktivnost 81 %; v seču 68 % in v blatu 12 %. Presnovki se izločijo iz plazme in s sečem v 2 fazah pri katerih je bil izračunani razpolovni časi približno 2 in 5 ur (plazma) ter 2 in 18 ur (seč).

#### Posebne skupine bolnikov

##### Bolniki z ledvično okvaro

V študiji z intravenskim infundiranjem ilopropa so imeli bolniki z odpovedjo ledvic, ki so se zdravili z intermitentno dializo, pomembno manjši očistek (povprečni očistek je  $5 \pm 2$  ml/min/kg) kot bolniki z odpovedjo ledvic, ki se niso zdravili z intermitentno dializo (povprečni očistek =  $18 \pm 2$  ml/min/kg).

### Bolniki z jetrno okvaro

Ker se iloprost v glavnem presnavlja v jetrih, spremembe v delovanju jeter vplivajo na koncentracije učinkovine v plazmi. V študiji intravenske uporabe so dobili podatke za 8 bolnikov z jetrno cirozo. Ocenjeni povprečni očistek iloprosta je približno 10 ml/min/kg.

### Skupine glede na starost in spol

Starost in spol nista klinično pomembna za farmakokinetiko iloprosta.

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka. V predkliničnih študijah so učinke opazili samo pri izpostavljenosti, ki je močno presegala največjo izpostavljenost pri človeku, kar kaže na majhen pomen za klinično uporabo.

- **Sistemska toksičnost**

V študijah akutne toksičnosti so enkratni intravenski in peroralni odmerki iloprosta povzročili hude simptome zastrupitve ali smrt (i.v.) pri odmerkih, ki so približno dvakrat presegali intravenske terapevtske odmerke. Ob upoštevanju visoke farmakološke učinkovitosti iloprosta in absolutnih odmerkov, ki so potrebni za doseganje učinkov zdravljenja, izsledki študij akutne toksičnosti ne kažejo tveganja za pojav akutnih neželenih učinkov pri ljudeh. Kot običajno pri prostaciklinih, je iloprost povzročil hemodinamske učinke (vazodilatacijo, pordelost kože, hipotenzijo, zavrtje delovanja trombocitov, dihalno stisko) in splošne znake zastrupitve, kot so apatija, motnje ravnotežja in motnje zaradi spremembe položaja telesa.

V študijah sistemske toksičnosti s ponavljajočo se (kontinuirano) intravensko infuzijo se je pri odmerkih nad 14 ng/kg/min pojavilo rahlo znižanje krvnega tlaka. Hudi neželeni učinki (hipotenzija, dihalne motnje) so se pojavili šele po izredno velikih odmerkih.

Kontinuirano intravensko/subkutano infundiranje iloprosta pri glodalcih in neglodalcih, ki je trajalo 26 tednov, v odmerkih ki so od 14- do 47-krat presegali sistemsko izpostavljenost med zdravljenjem pri ljudeh (glede na plazemske koncentracije), ni povzročilo toksičnih učinkov na organih. Opazili so le pričakovane farmakološke učinke kot so hipotenzija, pordelost kože, dispneja in povečana črevesna peristaltika.

- **Genotoksičnost, tumorogenost**

*In vitro* in *in vivo* študije genotoksičnosti niso pokazale znakov mutagenosti.

Študije tumorogenosti na podganah in miših niso pokazale tumorogenega potenciala iloprosta.

- **Vpliv na sposobnost razmnoževanja**

V študijah embrio- in fetotoksičnosti pri podganah je neprekinjena intravenska uporaba iloprosta pri nekaj plodih/mladičih povzročila anomalije posameznih prstnic sprednjih okončin ne glede na odmerke.

Menijo, da pri teh spremembah ne gre za teratogene učinke, temveč so najverjetneje posledica zastoja v rasti v obdobju pozne organogeneze zaradi hemodinamskih sprememb v placenti. Kaže, da je ta zastoj v rasti v veliki meri reverzibilen v poporodnem razvoju. V primerljivih študijah embriotoksičnosti pri kuncih in opicah takih anomalij prstov in drugih večjih strukturnih anomalij niso opazili niti pri izrazito večjih odmerkih, ki so večkrat presegli odmerke pri ljudeh.

Pri podganah so opazili, da iloprost prehaja v mleko v izredno majhnih količinah.

## 6 FARMACEVTSKI PODATKI

### 6.1 Seznam pomožnih snovi

trometamol  
96 odstotni etanol  
natrijev klorid  
klorovodikova kislina 1N (za uravnavanje pH)  
voda za injekcije

### 6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

### 6.3 Rok uporabnosti

4 leta

### 6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

### 6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Brezbarvne ampule iz stekla tipa I; 1-ml ampule vsebujejo 1 ml koncentrata za raztopino za infundiranje.

5 ampul z 1 ml koncentrata za raztopino za infundiranje

### 6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Zdravilo Ilomedin se sme uporabiti samo po redčenju.

Zaradi možnega medsebojnega delovanja se za uporabo pripravljeni raztopini za infundiranje ne sme dodati nobenega drugega zdravila.

Za zagotovitev sterilnosti je treba vsak dan pripraviti svežo raztopino za infundiranje.

- Navodila za redčenje

Vsebino ampule in raztopino za redčenje je treba dobro premešati.

#### Priprava zdravila Ilomedin za uporabo z infuzijsko črpalko

V tem primeru je treba vsebino ene 1 ml ampule (tj. 20 mikrogramov) zdravila Ilomedin razredčiti s sterilno fiziološko raztopino ali 5 % raztopino glukoze, da nastane 100 ml končne raztopine za infundiranje.

#### Priprava zdravila Ilomedin za uporabo s perfuzorjem z brizgo

V tem primeru je treba vsebino ene 1 ml ampule (tj. 20 mikrogramov) zdravila Ilomedin razredčiti s sterilno fiziološko raztopino ali 5 % raztopino glukoze, da nastane 10 ml končne raztopine za infundiranje.

- Ravnanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

**7 IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Bayer d.o.o.  
Bravničarjeva 13  
1000 Ljubljana, Slovenija

**8 ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/97/00760/001

**9 DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 10.11.1997  
Datum zadnjega podaljšanja: 12.12.2008

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

13.7.2022