

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Ilomedin 20 µg/ml koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV LIJEKA

1 ml koncentrata sadrži 27 mikrograma iloprost trometamola (što odgovara 20 mikrograma iloprosta).

Pomoćne supstance sa poznatim učinkom:
etanol (1,62 mg/ml), natrijev hlorid (9 mg/ml)

Za kompletan spisak pomoćnih supstanci, vidjeti poglavlje 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju.
Bistar, bez prisustva čestica.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Liječenje uznapredovalog thromboangiitis obliteransa (Bürgerove bolesti) sa kritičnom ishemijom ekstremiteta u slučajevima u kojima revaskularizacija nije indicirana.

Samo u iznimnim slučajevima, o kojima odlučuje ljekarski konzilij, lijek se može koristiti za liječenje uznapredovale periferne arterijske okluzivne bolesti (kod koje postoji opasnost od gangrene), te kada revaskularizacija nije moguća.

Liječenje pacijenata sa Raynaudovim fenomenom, koji ozbiljno utječe na pacijenta, i koji ne odgovaraju na druge oblike liječenja.

4.2. Doziranje i način primjene

Lijek Ilomedin 20 µg/ml koncentrat za otopinu za infuziju (Ilomedin) se treba primijenjivati samo pod strogim nadzorom u bolnicama ili zdravstvenim ustanovama sa odgovarajućom opremom.

Kod žena prije početka liječenja treba isključiti trudnoću.

Lijek Ilomedin se može primijeniti kao šestosatna intravenska infuzija u perifernu venu ili centralni venski kateter samo nakon što se razrijedi (vidjeti poglavlje 6.6., dio Upute za pripremu i rukovanje sa lijekom). Dozu treba prilagoditi u skladu sa pojedinačnom podnošljivošću lijeka, u rasponu od 0,5 do 2 ng iloprosta/kg tjelesne težine/minuti.

Kako bi se osigurala sterilnost, svaki dan treba pripremati svježiu otopinu za infuziju.

Sadržaj ampule i rastvarača treba dobro promiješati.

Na početku primjene infuzije i nakon svakog povećanja doze treba izmjeriti krvni pritisak i otkucaje srca.

Tokom prva 2-3 dana potrebno je odrediti individualnu podnošljivu dozu. Liječenje treba početi sa brzinom infuzije od 0,5 ng/kg/min tokom perioda od 30 minuta. Dozu treba povećavati za 0,5 ng/kg/min u intervalima od oko 30 minuta do najveće doze od 2,0 ng/kg/min. Tačnu brzinu infuzije treba izračunati na temelju tjelesne težine, tako da se postiže doza infuzije u rasponu od 0,5 do 2 ng/kg/min (vidjeti tabelu u nastavku - upotreba infuzijske pumpe ili upotreba perfuzora sa špricom).

S obzirom na pojavu neželjenih efekata, kao što su glavobolja i mučnina ili neželjeno sniženje krvnog pritiska, brzinu infuzije treba smanjivati dok se ne pronađe doza, koju pacijent podnosi. Ukoliko su neželjeni efekti teži, infuziju treba prekinuti. Liječenje tada treba nastaviti - obično 4 sedmice - sa dozom, za koju se u prvih 2-3 dana pokazalo da je pacijent podnosi.

U zavisnosti od načina infuzije, postoje dva različita razrjeđenja sadržaja jedne ampule. Jedno od njih je 10 puta manje koncentrirano od drugog (0,2 mikrograma/ml u odnosu na 2 mikrograma/ml) i može se primijeniti samo sa infuzijskom pumpom (npr. Infusomatom®); a otopina sa većom koncentracijom sa perfuzorom sa špricom (npr. Perfusorom®); za upute o pripremi i rukovanju lijekom vidjeti poglavlje 6.6.

Brzina infuzije (ml/h) za različite doze pri upotrebi sa infuzijskom pumpom

Infuzijska otopina koja je spremna za primjenu u pravilu se infundira intravenski sa infuzijskom pumpom (npr. Infusomatom®). Za upute o razrjeđivanju lijeka za upotrebu sa infuzijskom pumpom vidjeti poglavlje 6.6., dio Upute za pripremu i rukovanje sa lijekom.

Pri primjeni lijeka Ilomedin u koncentraciji od 0,2 mikrograma/ml, brzinu infuzije treba odrediti prema opisanoj shemi kako bi se postigla doza u rasponu od 0,5 do 2 ng/kg/min.

Slijedeća tabela se može primijeniti za izračunavanje brzine infuzije na temelju tjelesne težine pacijenta i doze koju treba infundirati. U zavisnosti od stvarne tjelesne težine pacijenta odabere se brzina infuzije, koja odgovara željenoj dozi u ng/kg/min.

tjelesna težina [kg]	doza [ng/kg/min]			
	0,5	1,0	1,5	2,0
	brzina infuzije [ml/h]			
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

Brzina infuzije (ml/h) za različite doze pri upotrebi sa perfuzorom sa špricom

Može se koristiti i perfuzor sa 50 ml injekcijskom špricom (npr. Perfusor®). Za upute o razrjeđivanju lijeka za upotrebu sa perfuzorom sa špricom vidjeti poglavlje 6.6., dio Upute za pripremu i rukovanje sa lijekom. Pri primjeni lijeka Ilomedin u koncentraciji od 0,2 mikrograma/ml, brzinu infuzije treba odrediti prema opisanoj shemi kako bi se postigla doza u rasponu od 0,5 do 2 ng/kg/min.

Slijedeća tabela se može primijeniti za izračunavanje brzine infuzije na temelju tjelesne težine pacijenta i doze koju treba infundirati. U zavisnosti od stvarne tjelesne težine pacijenta odabere se brzina infuzije, koja odgovara željenoj dozi u ng/kg/min.

tjelesna težina [kg]	doza [ng/kg/min]			
	0,5	1,0	1,5	2,0
	brzina infuzije [ml/h]			
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

Liječenje traje do 4 sedmice. Kako bi se postiglo poboljšanje tokom nekoliko sedmica kod pacijenata sa Raynaudovim fenomenom često su dovoljni kraći periodi liječenja (3 do 5 dana).

Kontinuirana infuzija tokom nekoliko dana se ne preporučuje zbog moguće pojave tahifilakse trombocita i mogućeg povećanja agregacije trombocita (hiperagregabilnosti) na kraju liječenja, iako nisu zabilježene kliničke komplikacije koje su povezane sa tim pojavama.

- Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega ili jetre
Trebalo napomenuti da je izlučivanje iloprosta smanjeno kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega, koji zahtijevaju dijalizu i kod pacijenata sa cirozom jetre. Kod tih pacijenata treba smanjiti dozu (npr. na polovinu preporučene doze).

4.3. Kontraindikacije

- preosjetljivost na iloprost ili bilo koju pomoćnu supstancu navedenu u poglavlju 6.1.
- trudnoća
- dojenje
- bolesti pri kojima učinak lijeka Ilomedin na trombocite može povećati rizik od krvarenja (npr. aktivni ulkus na želucu, trauma, intrakranijalno krvarenje)
- teška koronarna bolest srca ili nestabilna angina pectoris
- infarkt miokarda unutar posljednjih šest mjeseci
- akutno ili hronično kongestivno zatajenje srca (NYHA II-IV)
- teške aritmije
- sumnja na kongestiju pluća

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Kod pacijenata, koji zahtijevaju hitnu amputaciju (npr. kod vlažne gangrene), operacija se ne smije odlagati.

Pacijente treba snažno savjetovati da prestanu pušiti.

Izlučivanje iloprosta je smanjeno kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre i kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega, koji zahtijevaju dijalizu (vidjeti poglavlja 4.2. i 5.2.).

Kod pacijenata sa niskim krvnim pritiskom treba spriječiti dodatno sniženje krvnog pritiska. Pacijente sa ozbiljnom bolešću srca treba pažljivo pratiti.

Kod pacijenata, koji nakon primjene lijeka ustaju (iz ležećeg u uspravan položaj) može se pojaviti ortostatska hipotenzija.

Kod pacijenata, koji su u posljednja 3 mjeseca doživjeli cerebrovaskularni događaj (npr. tranzitorni ishemijski atak, moždani udar) treba pažljivo izvagati koristi i rizike primjene (vidjeti također poglavlje 4.3., rizik od krvarenja, npr. intrakranijalnog krvarenja).

Primjena nerazrijeđenog lijeka Ilomedin u krvnu žilu može izazvati lokalne reakcije na mjestu injiciranja.

Lijek Ilomedin se ne smije primijenjivati oralno i ne smije dolaziti u kontakt sa sluznicom. Ukoliko iloprost dođe u kontakt sa kožom, može izazvati dugotrajan ali bezbolan eritem. Kako bi se izbjegao kontakt sa kožom, treba koristiti odgovarajuće mjere opreza. U slučaju kontakta sa kožom, zahvaćeno područje treba odmah isprati sa velikom količinom vode ili fiziološke otopine.

Pedijatrijska populacija

Trenutno postoje samo sporadični izvještaji o primjeni lijeka Ilomedin kod djece i adolescenata.

Podaci o pomoćnim supstancama

Lijek sadrži etanol

Ovaj lijek sadrži 1,62 mg alkohola (etanola) u 1 ml. Količina alkohola u 1 ml ovog lijeka odgovara količini koja se nalazi u 0,04 ml piva ili 0,02 ml vina. Mala količina alkohola u ovom lijeku neće imati nikakve primjetne učinke.

Lijek sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po 1 ml, tj, u osnovi je "bez natrija".

4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Iloprost može povećati antihipertenzivni učinak blokatora β -receptora, antagonista kalcija, vazodilatatora i ACE inhibitora. Ukoliko dođe do značajne hipotenzije, treba smanjiti dozu ilopropa.

Pošto iloprost inhibira djelovanje trombocita, istovremena primjena sa antikoagulantima (npr. heparinom, kumarinskim antikoagulantima) i drugim inhibitorima agregacije trombocita (npr. acetilsalicilnom kiselinom, nesteroidnim antiinflamatornim lijekovima, inhibitorima fosfodiesteraze te nitrovazodilatatorima, npr. molsidominom) može povećati rizik od krvarenja. Ukoliko dođe do krvarenja, treba prekinuti sa infundiranjem ilopropa.

Oralna premedikacija sa acetilsalicilnom kiselinom u dozi do 300 mg dnevno u razdoblju od 8 dana nije utjecala na farmakokinetiku ilopropa. U ispitivanju na životinjama je zabilježeno da iloprost može smanjiti koncentraciju tPA u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže. Rezultati ispitivanja kod ljudi pokazuju da primjena infuzije ilopropa kod pacijenata ne utječe na farmakokinetiku višestrukih oralnih doza digoksina te da iloprost ne utječe na farmakokinetiku istovremeno primijenjenog tPA.

U ispitivanjima na životinjama vazodilatacijski učinak ilopropa je smanjen ukoliko se životinje prethodno liječe sa glukokortikoidima; inhibitorski učinak na agregaciju trombocita se ne mijenja. Značaj ovog otkrića za primjenu kod ljudi još uvijek nije poznat.

Iako klinička ispitivanja nisu provedena, *in vitro* ispitivanja, u kojima su ispitivani inhibitorski učinci ilopropa na djelovanje enzima citohroma P-450, pokazala su da se zbog ilopropa ne očekuje značajan inhibitorski učinak, putem sistema enzima P450, na metabolizam lijekova.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Lijek Ilomedin se ne smije koristiti kod trudnica i žena koje doje (vidjeti poglavlje 4.3.).

Trudnoća

Podaci o primjeni lijeka Ilomedin kod trudnica su ograničeni. Predklinička ispitivanja su pokazala fetotoksičnost kod štakora, ali ne kod kunića i majmuna (vidjeti poglavlje 5.3.).

S obzirom da potencijalni rizik od primjene lijeka Ilomedin tokom trudnoće nije poznat, žene u fertilnoj dobi tokom liječenja moraju koristiti učinkovitu kontracepciju.

Dojenje

Nije poznato da li se iloprost izlučuje u majčino mlijeko. Pošto kod štakora u majčino mlijeko prelazi izuzetno mala količina iloprosta, ovaj lijek se ne smije koristiti kod žena koje doje.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

S obzirom na neželjene efekte koji su zabilježeni, lijek Ilomedin može utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama (vidjeti poglavlje 4.8.).

4.8. Neželjeni efekti

Sažetak sigurnosnog profila lijeka

Sažetak sigurnosnog profila lijeka Ilomedin se temelji na podacima dobivenim nakon stavljanja lijeka na tržište i na podacima prikupljenim iz kliničkih ispitivanja.

Učestalost se temelji na podacima prikupljenim kod 3325 pacijenata, koji su dobivali iloprost u kontrolisanim ili nekontrolisanim kliničkim ispitivanjima, naročito kod starijih i multimorbidnih pacijenata sa perifernom arterijskom okluzivnom bolešću (PAOB) u uznapredovalom III. i IV. Stadiju i kod pacijenata sa thromboangiitis obliterans (TAO); za detalje vidjeti Tabelu 1.

Neželjeni efekti koji su najčešće ($\geq 10\%$) zabilježeni kod pacijenata, koji su u kliničkim ispitivanjima primali iloprost, su glavobolja, crvenilo uz osjećaj vrućine, mučnina, povraćanje i hiperhidroza. Najčešće se pojavljuju na početku liječenja, kada se doza titrira kako bi se odredila podnošljiva doza za svakog pacijenta. Međutim, svi ovi neželjeni efekti obično brzo nestanu nakon smanjenja doze.

Najozbiljniji neželjeni efekti kod pacijenata koji primaju iloprost su cerebrovaskularni događaj, infarkt miokarda, plućna embolija, zatajenje srca, konvulzije, hipotenzija, tahikardija, astma, angina pektoris, dispneja i plućni edem.

Druga grupa neželjenih efekata je povezana sa lokalnim reakcijama na mjestu primjene infuzije. Tako se npr. može pojaviti crvenilo na mjestu primjene infuzije i bol na mjestu primjene infuzije ili vazodilatacija kože izaziva eritem iznad vene, u koju je primijenjen lijek.

Tabelarni pregled neželjenih efekata

Neželjeni efekti koji su zabilježeni pri primjeni lijeka Ilomedin navedeni su u tabeli u nastavku. Klasificirani su prema organskim sistemima. Za opis određenog neželjenog učinka, sinonima ili povezanog stanja naveden je najprikladniji izraz prema MedDRA klasifikaciji.

Neželjeni efekti iz kliničkih ispitivanja su raspoređeni prema svojoj učestalosti. Prema učestalosti neželjeni efekti su definisani na slijedeći način: vrlo česti ($\geq 1/10$), česti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje česti ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) i rijetki ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$).

Tabela 1: Neželjeni efekti koji su zabilježeni u kliničkim ispitivanjima ili nakon stavljanja lijeka na tržište kod pacijenata koji su liječeni sa lijekom Ilomedin.

Organski sistem (MedDRA)	Vrlo česti	Česti	Manje česti	Rijetki
Poremećaji krvi i limfnog sistema			trombocitopenija	
Poremećaji imunološkog sistema			preosjetljivost	
Poremećaji metabolizma i prehrane		smanjen apetit		

Psihijatrijski poremećaji		apatija, konfuzija	anksioznost, depresija, halucinacije	
Poremećaji nervnog sistema	glavobolja	vertoglavica, nesvjestica, parestezije/ osjećaj lupanja srca, hiperestezija, osjećaj peckanja, nemir, agitacija, sedacija, omamljenost	konvulzije*, sinkopa, tremor, migrena	
Poremećaji oka			zamagljen vid, iritacija očiju, bol u oku	
Poremećaji uha i labirinta				vestibularni poremećaji
Srčani poremećaji		tahikardija*, bradikardija, angina pektoris*	infarkt miokarda*, zatajenje srca*, aritmija, ekstrasistole	
Vaskularni poremećaji	crvenilo uz osjećaj vrućine	hipotenzija*, visoki krvni pritisak	cerebrovaskularni događaj*/ ishemija mozga, plućna embolija, duboka venska tromboza	
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji		dispneja*	astma*, plućni edem*	kašalj
Poremećaji probavnog sistema	mučnina, povraćanje	proljevi, nelagoda u trbuhu, bol u trbuhu	krvavi proljev, rektalno krvarenje, dispepsija, rektalni tenezmi, zatvor, podrigivanje, disfagija, suha usta/ disgeuzija	proktitis
Poremećaji jetre i žuči			žutica	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	hiperhidroza		pruritus	
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva		bol u čeljusti, trizmus, mijalgija/ artralgiya	tetanus, grčenje mišića, hipertoniya	

Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema			bol u bubrezima, tenezam mokraćnog mjehura, abnormalnosti urina, dizurija, poremećaji bubrega i urinarnog trakta	
Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene		bol, pireksija/ povišena tjelesna temperatura, osjećaj topline, astenija, malaksalost, zimica, iscrpljenost/ umor, žeđ, reakcije na mjestu primjene infuzije (eritem na mjestu primjene infuzije, bol na mjestu primjene infuzije, flebitis na mjestu primjene infuzije)		

* zabilježeni su u opasnim po život i/ili smrtnim slučajevima

Iloprost može izazvati anginu pektoris, naročito kod pacijenata sa koronarnom bolešću srca.

Rizik od krvarenja je povećan kod pacijenata, koji istovremeno uzimaju inhibitore agregacije trombocita, heparin ili kumarinske antikoagulate.

4.9. Predoziranje

- Simptomi

Mogu se pojaviti hipotenzivne reakcije, kao i glavobolja, crvenilo uz osjećaj vrućine, mučnina, povraćanje i proljev. Također, mogu se pojaviti povišenje krvnog pritiska, bradikardija ili tahikardija te bol u ekstremitetima ili leđima.

- Liječenje

Nije poznat specifičan antidot.

Preporučuje se prekid primjene iloprost, praćenje pacijenata i simptomatsko liječenje.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1. Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: Antitrombotička sredstva (antikoagulansi); inhibitori agregacije trombocita, isključujući heparin
ATC kod: B01AC11

Iloprost je sintetski analog prostaciklina. Zabilježeni su slijedeći farmakološki učinci:

- Inhibicija agregacije i adhezije trombocita te reakcije otpuštanja,
- Širenje arteriola i venula,

Povećanje gustoće kapilara i smanjenje povećane propusnosti krvnih žila, koja je izazvana medijatorima kao što su serotonin ili histamin, u mikrocirkulaciji.

- Stimulacija endogene fibrinolize,

Protuupalni učinci, npr. inhibicija adhezije leukocita nakon endotelijske lezije i smanjenje nakupljanja leukocita u oštećenom tkivu, te smanjeno oslobađanje faktora nekroze tumora.

5.2. Farmakokinetičke karakteristike

Distribucija

Ravnotežne koncentracije u plazmi se postižu već unutar 10 do 20 minuta od početka primjene intravenske infuzije. Ravnotežne koncentracije u plazmi su linearno povezane sa brzinom infuzije. Sa brzinom infuzije od 3 ng/kg/min se postiže koncentracija u plazmi od 135 ± 24 pg/ml. Zbog brzog metabolizma, koncentracija ilopropa u plazmi nakon završetka primjene infuzije brzo opada. Metabolički klirens supstance iz plazme iznosi oko 20 ± 5 ml/kg/min. Poluživot konačne distribucije iz plazme je 0,5 sati, zbog čega koncentracija supstance samo dva sata nakon završetka primjene infuzije pada na manje od 10% koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže.

Interakcija sa drugim lijekovima u plazmi je malo vjerovatna, pošto se veći dio ilopropa veže za albumin u krvnoj plazmi (vezivanje za proteine 60%) i postignuta koncentracija je veoma niska. Također, zbog metaboličkih puteva i male apsolutne doze veoma malo je vjerovatno da liječenje sa iloprostom utječe na biotransformaciju drugih lijekova.

Biotransformacija

Iloprost se prvenstveno metabolizira putem β -oksidacije karboksilnog bočnog lanca. U nepromijenjenom obliku se ne izlučuje. Glavni metabolit je tetranor-iloprost, koji se u urinu nalazi u slobodnom obliku i u konjugiranom obliku u 4 diastereoizomera. Prema rezultatima ispitivanja na životinjama, tetranor-iloprost je farmakološki neaktivan. Rezultati *in vitro* ispitivanja pokazuju da je metabolizam ilopropa u plućima nakon intravenske primjene ili inhalacije sličan.

Eliminacija

Kod pacijenata sa normalnom funkcijom bubrega i jetre, distribucija ilopropa nakon primjene intravenske infuzije u većini slučajeva karakteriše se dvofaznim profilom sa prosječnim poluživotom od 3 do 5 minuta i od 15 do 30 minuta. Ukupni klirens ilopropa je oko 20 ml/kg/min, što ukazuje na ekstrahepatični metabolizam ilopropa.

Ispitivanje ravnotežne količine je provedeno kod zdravih ispitanika primjenom ^3H -ilopropa. Nakon intravenske infuzije, ukupna radioaktivnost je 81%; u urinu 68% i u stolici 12%. Metaboliti se izlučuju iz plazme i putem urina u 2 faze, za koje su izračunati poluživoti od oko 2 i 5 sati (plazma) te 2 i 18 sati (urin).

Posebne grupe pacijenata

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega

U ispitivanju sa intravenskom infuzijom ilopropa, pacijenti sa zatajenjem bubrega, koji su liječeni sa intermitentnom dijalizom, imali su značajno manji klirens (prosječni klirens je 5 ± 2 ml/min/kg) nego pacijenti sa zatajenjem bubrega, koji se nisu liječili sa intermitentnom dijalizom (prosječni klirens je 18 ± 2 ml/min/kg).

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre

Pošto se iloprost uglavnom metabolizira u jetri, promjene u funkciji jetre utječu na koncentraciju aktivne supstance u plazmi. U ispitivanju intravenske primjene dobili su se podaci za 8 pacijenata sa cirozom jetre. Procijenjeni prosječni klirens ilopropa je oko 10 ml/min/kg.

Grupe s obzirom na dob i spol

Dob i spol nisu klinički značajni za farmakokinetiku iloprosta.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Predklinički podaci na temelju konvencionalnih ispitivanja farmakološke sigurnosti, toksičnosti ponavljanih doza, genotoksičnosti i kancerogenog potencijala ne pokazuju poseban rizik za ljude.

U predkliničkim ispitivanjima su zabilježeni učinci samo pri izloženosti, koja uveliko premašuje maksimalnu izloženost kod ljudi, što ukazuje na malu važnost za kliničku primjenu.

- **Sistemska toksičnost**

U ispitivanjima akutne toksičnosti, jednokratne intravenske i oralne doze iloprosta su izazvale teške simptome trovanja ili smrt (i.v.) u dozama koje su otprilike dvostruko veće od intravenske terapijske doze. Uzimajući u obzir veliki farmakološki potencijal iloprosta i apsolutne doze koje su potrebne za postizanje učinka liječenja, rezultati ispitivanja akutne toksičnosti ne ukazuju na rizik od pojave akutnih neželjenih učinaka kod ljudi. Što je i uobičajeno kod prostaciklina, iloprost je izazvao hemodinamičke učinke (vazodilataciju, crvenilo kože, hipotenziju, inhibiciju funkcije trombocita, respiratorni distres) i opšte znakove trovanja, kao što su apatija, poremećaji ravnoteže i poremećaji zbog promjena u položaju tijela.

U ispitivanjima sistemske toksičnosti sa ponavljanom (kontinuiranom) intravenskom infuzijom, pri dozama iznad 14 ng/kg/min, pojavilo se blago sniženje krvnog pritiska. Teški neželjeni efekti (hipotenzija, poremećaji disanja) su se pojavili samo pri izuzetno visokim dozama.

Kontinuirana intravenska/subkutana infuzija iloprosta kod glodavaca i ne-glodavaca, koja je trajala 26 sedmica, u dozama koje su 14 do 47 puta premašile sistemska izloženost tokom liječenja kod ljudi (na temelju koncentracije u plazmi) nije izazvala toksične učinke na organe. Zabilježeni su samo očekivani farmakološki učinci kao što su hipotenzija, crvenilo kože, dispneja i povećana crijevna peristaltika.

- **Genotoksičnost, tumorogenost**

In vitro i *in vivo* ispitivanja genotoksičnosti nisu pokazala znakove mutagenosti.

Ispitivanja tumorogenosti na štakorima i miševima nisu pokazala tumorogeni potencijal iloprosta.

- **Reprodukcijaska toksičnost**

U ispitivanjima embriotoksičnosti i fetotoksičnosti kod štakora, kontinuirana intravenska primjena iloprosta kod nekoliko fetusa/mladunčadi izazvala je anomalije pojedinih falangi prednjih šapa bez obzira na dozu.

Vjeruje se da ove promjene nisu teratogene, ali su najvjerovatnije posljedica usporavanja rasta tokom perioda kasne organogeneze zbog hemodinamičkih promjena u placenti. Pokazuje se da je to usporavanje rasta u velikoj mjeri reverzibilno tokom postnatalnog razvoja. U usporednim ispitivanjima embriotoksičnosti kod zečeva i majmuna, takve anomalije prstiju te druge veće strukturne anomalije nisu zabilježene ni pri znatno većim dozama, koje su višestruko premašile doze kod ljudi.

Kod štakora je zabilježeno da iloprost prelazi u majčino mlijeko u izuzetno maloj količini.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Spisak pomoćnih supstanci

trometamol
96 postotni etanol
natrijev hlorid
hidrohloridna kiselina 1N (za podešavanje pH)

voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnost

Ovaj lijek se ne smije miješati sa drugim lijekovima, osim sa onim koji su navedeni u poglavlju 6.6.

6.3. Rok trajanja

4 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek je potrebno čuvati na temperaturi do 30°C.

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece!

6.5. Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja kontejnera

Bezbojne ampule, staklo tipa I; ampula od 1 ml sadrži 1 ml koncentrata za otopinu za infuziju.

Ovaj lijek dolazi u pakovanju od 5 ampula sa po 1 ml koncentrata za otopinu za infuziju, u kutiji.

6.6. Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

Lijek Ilomedin se može koristiti samo nakon razrjeđivanja.

Zbog mogućih interakcija, otopini za infuziju koja je spremna za primjenu ne treba dodavati druge lijekove.

Kako bi se osigurala sterilnost, svaki dan treba pripremati svježju otopinu za infuziju.

- Upute za razrjeđivanje

Sadržaj ampule i rastvarača treba dobro promiješati.

Priprema lijeka Ilomedin za upotrebu sa infuzijskom pumpom

U ovom slučaju sadržaj jedne ampule od 1 ml (tj. 20 mikrograma) lijeka Ilomedin treba razrijediti sa sterilnom fiziološkom otopinom ili sa 5%-tnom otopinom glukoze da se dobije 100 ml konačne otopine za infuziju.

Priprema lijeka Ilomedin za upotrebu sa perfuzorom sa špricom

U ovom slučaju sadržaj jedne ampule od 1 ml (tj. 20 mikrograma) lijeka Ilomedin treba razrijediti sa sterilnom fiziološkom otopinom ili sa 5%-tnom otopinom glukoze da se dobije 10 ml konačne otopine za infuziju.

- Rukovanje

Svaki neiskorišteni lijek ili otpadni materijal treba odložiti u skladu sa lokalnim propisima.

6.7. Režim izdavanja lijeka

Lijek se primjenjuje u zdravstvenoj ustanovi sekundarnog ili tercijarnog nivoa (ZU).

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA:

(administrativno sjedište)

Bayer Aktiengesellschaft

Kaiser-Wilhelm-Allee 1

51373 Leverkusen, Njemačka

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA:

(mjesto puštanja lijeka u promet)

Berlimed S.A.

Francisco Alonso 7

Poligono Industrial Santa Rosa

28806 Alcalà de Henares, Madrid, Španija

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA:

(mjesto puštanja lijeka u promet)

Bayer farmacevtska družba d.o.o.

Bravničarjeva ulica 13

1000 Ljubljana, Slovenija

NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Bayer d.o.o. Sarajevo

Trg solidarnosti 2a, Sarajevo

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Ilomedin, koncentrat za otopinu za infuziju, 20 µg/ml

04-07.3-2-10547/23, od 30.07.2024.godine

9. DATUM ZADNJE REVIZIJE

30.07.2024.godine