

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ILOMEDIN

1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Ilomedin®

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

0,5 ml υδατικού διαλύματος περιέχει 0,067 mg iloprost tromethamol (αντιστοιχούν σε 0,05 mg iloprost)

1 ml υδατικού διαλύματος περιέχει 0,134 mg iloprost tromethamol (αντιστοιχούν σε 0,1 mg iloprost)

Για τα έκδοχα βλέπε παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα για έγχυση

Διαυγές, ελεύθερο σωματιδίων.

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία της προχωρημένης αποφρακτικής θρομβοαγγειίτιδας (Νόσος του Buerger) σε περιπτώσεις όπου δεν ενδείκνυται η επεμβατική επαναγγείωση.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Ilomedin θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο κάτω από αυστηρή παρακολούθηση σε νοσοκομεία ή σε κλινικές με επαρκή και κατάλληλη υποδομή.

Η εγκυμοσύνη θα πρέπει να αποκλείεται πριν από την έναρξη της θεραπείας σε γυναίκες.

Το Ilomedin χορηγείται μετά από διάλυση όπως περιγράφεται στην παράγραφο 6.6 Οδηγίες χρήσης/χειρισμού, με ενδοφλέβια έγχυση, η οποία χορηγείται καθημερινά, σε διάστημα 6 ωρών, μέσω περιφερικής φλέβας ή μέσω καθετήρα κεντρικής φλέβας. Η δόση ρυθμίζεται ανάλογα με την εξατομικευμένη ανεκτικότητα και κυμαίνεται από 0,5 έως 2,0 ng Ilomedin/kg σωματικού βάρους/λεπτό.

Το διάλυμα της έγχυσης πρέπει να είναι πρόσφατο και να παρασκευάζεται λίγο πριν την έγχυση, ώστε να διατηρείται η στειρότητά του.

Το περιεχόμενο της φύσιγγας και του διαλύτη πρέπει να αναμιχθούν καλά.

Η αρτηριακή πίεση και η καρδιακή συχνότητα θα πρέπει να μετρώνται κατά την

έναρξη της έγχυσης και μετά από κάθε αύξηση της δόσης.

Κατά τη διάρκεια των 2 - 3 πρώτων ημερών, διαπιστώνεται η εξατομικευμένη δόση ανοχής. Για το λόγο αυτό, η θεραπεία θα πρέπει να αρχίζει με ταχύτητα έγχυσης 0,5 ng/kg/λεπτό για διάστημα 30 λεπτών. Στη συνέχεια η δόση θα πρέπει να αυξάνεται, αφού μεσολαβήσει διάστημα 30 λεπτών και με ρυθμό 0,5 ng/kg/λεπτό, μέχρι 2,0 ng/kg/λεπτό. Η ακριβής ταχύτητα έγχυσης πρέπει να καθοριστεί ανάλογα με το σωματικό βάρος, ώστε να επιτευχθεί μία δόση εντός των ορίων 0,5 και 2,0 ng/kg/min (βλέπε ακολούθως πίνακες για χρήση αντλίας έγχυσης ή σύριγγας έγχυσης).

Ανάλογα με την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως κεφαλαλγία και ναυτία ή ανεπιθύμητη πτώση της αρτηριακής πίεσης, η ταχύτητα έγχυσης θα πρέπει να μειωθεί μέχρι να βρεθεί η δόση ανοχής. Αν οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι σοβαρές, η έγχυση θα πρέπει να διακοπεί. Στη συνέχεια η θεραπεία θα πρέπει να συνεχισθεί - συνήθως για διάστημα 4 εβδομάδων - με τη δόση ανοχής που διαπιστώθηκε τις πρώτες 2-3 ημέρες.

Ανάλογα με την τεχνική έγχυσης που χρησιμοποιείται, υπάρχουν δύο διαφορετικοί τρόποι αραιώσης του περιεχομένου της φύσιγγας. Η μία από τις δύο αραιώσεις είναι 10 φορές λιγότερο συμπυκνωμένη από την άλλη (0,2 μg/ml έναντι 2 μg/ml) και μπορεί να χορηγηθεί μόνο σε συνδυασμό με μία αντλία έγχυσης (π.χ. Infusomat®). Αντίθετα, το πιο συμπυκνωμένο διάλυμα χορηγείται μέσω μίας σύριγγας έγχυσης (π.χ. Perfusor®). Για τις οδηγίες χρήσης/χειρισμού, βλέπε παράγραφο 6.6 «Οδηγίες χρήσης/χειρισμού».

Ταχύτητα έγχυσης [ml/hour] για τις διάφορες δόσεις κατά τη χρήση αντλίας έγχυσης

Γενικά, το έτοιμο προς έγχυση διάλυμα εγχέεται ενδοφλέβια με τη βοήθεια μίας αντλίας έγχυσης (π.χ. Infusomat®). Για τις οδηγίες αραιώσης για τη χρήση μέσω αντλίας έγχυσης, βλέπε παράγραφο 6.6 «Οδηγίες χρήσης/χειρισμού».

Σε περίπτωση ενός διαλύματος Ilomedin με συγκέντρωση 0,2 μg/ml, η επιθυμητή ταχύτητα έγχυσης πρέπει να καθοριστεί σύμφωνα με το συνημμένο σχήμα, ώστε να επιτευχθεί μία δόση εντός των ορίων 0,5 και 2,0 ng/kg/min.

Ο ακόλουθος πίνακας μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τον υπολογισμό της ταχύτητας έγχυσης που αντιστοιχεί στο σωματικό βάρος του κάθε ασθενούς και της δόσης που πρέπει να εγχυθεί. Προσαρμόστε το πραγματικό βάρος του ασθενούς στον πίνακα και στη συνέχεια καθορίστε την ταχύτητα έγχυσης με βάση την επιθυμητή δοσολογία σε ng/kg/min.

Βάρος σώματος [kg]	Δόση [ng/kg/min]			
	0,5	1,0	1,5	2,0
	Ταχύτητα έγχυσης [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

Ταχύτητα έγχυσης [ml/hour] για τις διάφορες δόσεις κατά τη χρήση σύριγγας έγχυσης

Για την έγχυση του Ilomedin μπορεί να χρησιμοποιηθεί εγχυτής με μία σύριγγα των 50 ml (π.χ. Perfusor®). Για τις οδηγίες αραίωσης για τη χρήση μέσω σύριγγας έγχυσης βλέπε παράγραφο 6.6 «Οδηγίες χρήσης/χειρισμού».

Σε περίπτωση ενός διαλύματος Ilomedin με συγκέντρωση 2 µg/ml, η επιθυμητή ταχύτητα έγχυσης πρέπει να καθοριστεί σύμφωνα με το συνημμένο σχήμα, ώστε να επιτευχθεί μία δόση εντός των ορίων 0,5 και 2,0 ng/kg/min.

Ο ακόλουθος πίνακας μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τον υπολογισμό της ταχύτητας έγχυσης που αντιστοιχεί στο σωματικό βάρος του κάθε ασθενούς και της δόσης που πρέπει να εγχυθεί. Προσαρμόστε το πραγματικό βάρος του ασθενούς στον πίνακα και στη συνέχεια καθορίστε την ταχύτητα έγχυσης με βάση την επιθυμητή δοσολογία σε ng/kg/min.

Βάρος σώματος [kg]	Δόση [ng/kg/min]			
	0,5	1,0	1,5	2,0
	Ταχύτητα έγχυσης [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

Η διάρκεια της θεραπείας είναι μέχρι 4 εβδομάδες.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Ilomedin δεν έχουν μελετηθεί μετά από θεραπεία διάρκειας μεγαλύτερης από των 4 εβδομάδων ή μετά από επαναληπτικούς θεραπευτικούς κύκλους.

Δεν συνιστάται η συνεχής έγχυση για διάστημα πολλών ημερών, λόγω της

ενδεχόμενης ανάπτυξης ταχείας ανοσοποιητικής δραστηριότητας των αιμοπεταλίων και της πιθανότητας προκλήσεως υπερσυγκολλητικότητας των αιμοπεταλίων (rebound) στο τέλος της θεραπείας, μολονότι δεν έχουν αναφερθεί κλινικές επιπλοκές με τα φαινόμενα αυτά.

- Ασθενείς με νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια

Θα πρέπει να ληφθεί υπόψη το γεγονός ότι, σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια που απαιτούν αιμοκάθαρση, καθώς και σε ασθενείς με κίρρωση του ήπατος, το Ilorprost ενδέχεται να συσσωρευτεί στο πλάσμα, λόγω της μειωμένης αποβολής του. Σε αυτούς τους ασθενείς είναι απαραίτητη μία μείωση της δόσης (π.χ. μισή από την προτεινόμενη δόση).

4.3 Αντενδείξεις

Εγκυμοσύνη, γαλουχία, υπερευαισθησία στο Ilorprost ή σε οποιοδήποτε από τα συστατικά του.

Καταστάσεις, στις οποίες οι επιδράσεις του Ilomedin στα αιμοπετάλια μπορούν να αυξήσουν τον κίνδυνο αιμορραγίας (π.χ. ενεργό πεπτικό έλκος, τραύμα, ενδοκρανιακή αιμορραγία).

Σοβαρή καρδιακή νόσος όπως ασταθής στηθάγχη, έμφραγμα του μυοκαρδίου κατά το τελευταίο εξάμηνο, οξεία ή χρόνια συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (NYHA II-IV), σοβαρές αρρυθμίες, υποψία πνευμονικής συμφόρησης.

4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις

Δεν θα πρέπει να καθυστερεί η χειρουργική επέμβαση σε ασθενείς που απαιτούν άμεσο ακρωτηριασμό (π.χ. σε περιπτώσεις μολυσμένης γάγγραινας).

Θα πρέπει να γίνονται αυστηρές συστάσεις στους ασθενείς να κόψουν το κάπνισμα.

Η απέκκριση του Ilorprost είναι μειωμένη σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία και σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια που απαιτούν αιμοκάθαρση (βλέπε παράγραφο 4.2 «Δοσολογία και τρόπος χορήγησης» και 5.2 «Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες»).

Θα πρέπει να χορηγείται με ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς με χαμηλή αρτηριακή πίεση, ώστε να αποφευχθεί περαιτέρω περεταίρω πτώση της αρτηριακής πίεσης. Επίσης, ασθενείς με σημαντική καρδιακή νόσο πρέπει να παρακολουθούνται στενά.

Η πιθανότητα ορθοστατικής υπότασης δεν πρέπει να διαφεύγει από τη σκέψη σε ασθενείς που από την ύπτια θέση μετά το τέλος της χορήγησης σηκώνονται όρθιοι.

Σε ασθενείς με αγγειακό εγκεφαλικό σύμβαμα (π.χ. παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο) εντός των τελευταίων 3 μηνών, πρέπει να γίνεται προσεκτική αξιολόγηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου (βλ.

επίσης 4.3 Αντενδείξεις: κίνδυνος αιμορραγίας, ενδοκρανιακή αιμορραγία).

Ιδιαίτερες προφυλάξεις

Σχετικά με τη χρήση σε παιδιά και εφήβους υπάρχουν διαθέσιμες μόνο σποραδικές αναφορές.

Η εξωαγγειακή έγχυση μη αραιωμένου Ilomedin μπορεί να οδηγήσει σε τοπικές μεταβολές στο σημείο της ένεσης.

Πρέπει να αποφεύγεται η λήψη από το στόμα και η επαφή με τους βλεννογόνους. Αν έρθει σε επαφή με το δέρμα, το iloprost μπορεί να προκαλέσει μακροχρόνιο, αλλά ανώδυνο ερύθημα. Επομένως, θα πρέπει να λαμβάνονται κατάλληλες προφυλάξεις, ώστε να αποφευχθεί η επαφή του iloprost με το δέρμα. Στην περίπτωση, ωστόσο, μίας τέτοιας επαφής, η προσβεβλημένη περιοχή θα πρέπει να πλυθεί αμέσως με άφθονη ποσότητα νερού ή φυσιολογικού ορού.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Το iloprost μπορεί να αυξήσει την αντιυπερτασική δράση των αναστολέων των β-υποδοχέων, των ανταγωνιστών του ασβεστίου, των αγγειοδιασταλτικών, των αναστολέων MEA και των αναστολέων των α-υποδοχέων. Στην περίπτωση που προκληθεί σοβαρή υπόταση, αυτή μπορεί να διορθωθεί με μείωση της δόσης του iloprost.

Επειδή το iloprost αναστέλλει τη λειτουργία των αιμοπεταλίων, η χορήγησή του μαζί με αντιπηκτικά (όπως η ηπαρίνη, τα αντιπηκτικά τύπου κουμαρίνης) ή με άλλους αναστολείς της συγκόλλησης των αιμοπεταλίων (όπως το ακετυλοσαλικυλικό οξύ, άλλα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, αναστολείς της φωσφοδιεστεράσης και νιτρώδη αγγειοδιασταλτικά, π.χ. molsidomine) μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας. Εάν αυτό συμβεί, η χορήγηση του iloprost θα πρέπει να διακοπεί. Η από του στόματος προηγηθείσα φαρμακευτική αγωγή με ακετυλοσαλικυλικό οξύ, σε δοσολογία έως και 300 mg ημερησίως, για χρονικό διάστημα 8 ημερών, δεν είχε καμία επίδραση στην φαρμακοκινητική του iloprost. Μία μελέτη σε πειραματόζωα έδειξε ότι το iloprost μπορεί να οδηγήσει σε μείωση της t-PA στο πλάσμα, σε σταθεροποιημένες συνθήκες. Τα αποτελέσματα μελετών σε ανθρώπους καταδεικνύουν ότι οι εγχύσεις του iloprost δεν επηρεάζουν τη φαρμακοκινητική των πολλαπλών από του στόματος δόσεων της διγοξίνης σε ασθενείς και ότι το iloprost δεν έχει καμία επίδραση στην φαρμακοκινητική του ταυτόχρονα χορηγούμενου t-PA.

Από μελέτες σε πειραματόζωα, αποδείχθηκε ότι η αγγειοδιασταλτική ενέργεια του iloprost εξασθενίζει, εάν προηγουμένως τα ζώα δεν είχαν υποβληθεί σε θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή, ενώ η ανασταλτική δράση στη συγκόλληση των αιμοπεταλίων παρέμεινε ανεπηρέαστη. Η σημασία του ευρήματος αυτού στον άνθρωπο δεν είναι ακόμη γνωστή.

Αν και δεν έχουν διεξαχθεί σχετικές κλινικές μελέτες, οι μελέτες in vitro, οι

οποίες εξέτασαν την πιθανή ανασταλτική δράση του iloprost πάνω στη δράση των ενζύμων του κυτοχρώματος P450, υποδηλώνουν ότι δεν αναμένεται ουσιαστική αναστολή του μεταβολισμού των φαρμάκων από το iloprost, μέσω αυτών των ενζύμων.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Το Ilomedin δεν πρέπει να χορηγείται σε γυναίκες κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και της γαλουχίας (βλέπε παράγραφο 4.3 «Αντενδείξεις»)

- Κύηση

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία σχετικά με τη χρήση του iloprost σε εγκύους γυναίκες. Προκλινικές μελέτες υποδηλώνουν την ύπαρξη εμβρυοτοξικότητας σε αρουραίους, αλλά όχι σε κουνέλια και πιθήκους (βλέπε παράγραφο 5.3 «Προκλινικά δεδομένα»).

Εφόσον ο πιθανός κίνδυνος της θεραπευτικής χρήσης του iloprost για τους ανθρώπους κατά την εγκυμοσύνη δεν είναι γνωστός, οι γυναίκες που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματικά αντισυλληπτικά μέτρα κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

- Γαλουχία

Δεν είναι γνωστό εάν το iloprost περνά στο μητρικό γάλα. Εφόσον ιδιαίτερα μικρές ποσότητες iloprost περνούν στο μητρικό γάλα των αρουραίων, το Ilomedin δεν πρέπει να χορηγείται σε γαλουχούσες γυναίκες.

4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν αναφέρονται.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Η φαρμακολογική δράση του iloprost γίνεται αισθητή υπό την μορφή πολύ συχνών ανεπιθύμητων ενεργειών όπως κεφαλαλγία (68,8%) ή αγγειοδιαστολή που οδηγεί σε έξαψη (58,0%) ή γαστρεντερικά συμπτώματα (έως και 29,7%). Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι πιθανό να εμφανιστούν κατά την τιτλοποίηση της δόσης στην αρχή της θεραπείας, όπου προσδιορίζεται η βέλτιστη ανεκτή δόση για τον κάθε ασθενή ατομικά. Ωστόσο, όλες αυτές ανεπιθύμητες ενέργειες εξαφανίζονται συνήθως σύντομα, με τη μείωση της δοσολογίας.

Μία άλλη κατηγορία ανεπιθύμητων ενεργειών σχετίζεται με τις τοπικές αντιδράσεις στο σημείο της έγχυσης. Για παράδειγμα, μπορεί να εμφανιστούν ερυθρότητα και πόνος στο σημείο της έγχυσης ή η δερματική αγγειοδιαστολή μπορεί να προκαλέσει ραβδωτό ερύθημα πάνω από τη φλέβα που γίνεται η έγχυση.

Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρονται ακολούθως (πολύ συχνές $\geq 1/10$, συχνές $\geq 1/100$ έως $< 1/10$, όχι συχνές $\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$, σπάνιες $\geq 1/10.000$ έως $1/1.000$, πολύ σπάνιες $< 1/10.000$) βασίζεται σε

συνδυασμό δεδομένων.

Για τον ακόλουθο πίνακα οι ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν επιλεγεί με βάση την επιπλέον συχνότητα σε ομάδες ασθενών που ελάμβαναν iloprost (553 ασθενείς) σε σύγκριση με ομάδες που ελάμβαναν placebo (507 ασθενείς) σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες και η πραγματική συχνότητα βασίστηκε στη συγκεντρωτική βάση δεδομένων 3325 ασθενών, οι οποίοι έλαβαν iloprost είτε σε ελεγχόμενες ή σε μη ελεγχόμενες κλινικές μελέτες ή στα πλαίσια προγράμματος παρηγορητικής θεραπείας. Ο πίνακας περιλαμβάνει ανεπιθύμητες ενέργειες γενικά από ηλικιωμένους και πολυνοσούντες ασθενείς με περιφερική αρτηριακή αποφρακτική νόσο (PAOD) σε προχωρημένο στάδιο III και IV και ασθενείς με αποφρακτική θρομβοαγγείτιδα (TAO).

Οργανικό σύστημα (MedDra*)	Πολύ συχνές ≥1/10	Συχνές ≥ 1/100 έως <1/10	Όχι συχνές ≥1/1.000 έως <1/100	Σπάνιες ≥1/10.000 έως <1/1.000
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης		Ανορεξία		
Ψυχιατρικές διαταραχές		Βραδυψυχισμός	Άγχος Κατάθλιψη Ψευδαισθήσεις	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία	Ζάλη, Ίλιγγος, Παραισθησία, Μυρμηκίαση / Αίσθημα παλμών, Υπεραισθησία, Αίσθημα καύσου, Ανησυχία, Ψυχοκινητική διέγερση, Καταστολή Νωθρότητα	τρόμος, Ημικρανία, Λιποθυμία/ Συγκοπή,	
Οφθαλμικές διαταραχές			Παθολογική όραση, Θολή όραση, Ερεθισμός του οφθαλμού,	

			Οφθαλμικός πόνος	
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου				Προθλαμικές διαταραχές
Καρδιακές διαταραχές		Βραδυκαρδία	Αρρυθμία, Έκτακτες συστολές, Έμφραγμα του μυοκαρδίου	
Αγγειακές διαταραχές	Έξαψη	Υπόταση	Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, Ισχαιμία, Εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, Πνευμονική εμβολή	
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου			Άσθμα	Βήχας
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Ναυτία, Έμετος	Διάρροια, Κοιλιακή δυσφορία, Κοιλιακό άλγος	Δυσπεψία, Τεινεσμός, Δυσκοιλιότητα, Ερυγή, Δυσκαταποσία, Αιμορραγική διάρροια, Αιμορραγία από το ορθό, Ξηροστομία, Διαταραχή της γεύσης	Πρωκτίτις
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων			Ίκτερος	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Εφίδρωση		Κνησμός	

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		Πόνος στη γνάθο, Μυαλγία, Τρισμός, Αρθραλγία	Τετανία, Μυϊκές κράμπες, Υπερτονία	
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών			Άλγος στη νεφρική χώρα, Τεινεσμός του ουροποιογεννητικού συστήματος, Παθολογικά ούρα, Δυσουρία, Διαταραχές των ουροφόρων οδών	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		Εντοπισμένος πόνος, Γενικευμένος πόνος, Πυρετός, Αυξημένη θερμοκρασία σώματος, Γενικευμένο αίσθημα θερμότητας, Αδυναμία, Γενική κακουχία, Φρική, Κόπωση, Δίψα, Αντίδραση στο σημείο της ένεσης (ερύθημα, πόνος, φλεβίτιδα)		

*Αναφέρονται οι όροι MedDra, οι πλέον κατάλληλοι για να περιγράψουν τις επί μέρους αντιδράσεις. Οι συνώνυμοι όροι ή σχετικές καταστάσεις δεν αναφέρονται, αλλά πρέπει να λαμβάνονται επίσης υπόψη.

Επιπλέον, αλλεργικές αντιδράσεις, καταστάσεις σύγχυσης, ταχυκαρδία και αύξηση της αρτηριακής πίεσης αποτέλεσαν ανεπιθύμητες ενέργειες. Αναφέρθηκαν μεμονωμένες περιπτώσεις δύσπνοιας και παρατηρήθηκαν μεμονωμένες περιπτώσεις πνευμονικού οιδήματος ή καρδιακής ανεπάρκειας

σε ηλικιωμένους ασθενείς με προχωρημένη αρτηριοσκλήρυνση. Το iloprost μπορεί να προκαλέσει στηθάγχη, ειδικά σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο. Έχει αναφερθεί επίσης υπόταση, η οποία εμφανίζεται με χαμηλές δόσεις του iloprost.

Ο κίνδυνος αιμορραγίας είναι αυξημένος σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα αναστολείς της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων, της ηπαρίνης ή αντιπηκτικά του τύπου της κουμαρίνης.

Στοιχεία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου:

- Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Πολύ σπάνια: σπασμοί

4.9 Υπερδοσολογία

- Συμπτώματα

Αναμένεται υποτασική αντίδραση, καθώς και κεφαλαλγία, έξαψη, ναυτία, έμετος και διάρροια. Είναι επίσης πιθανό να εμφανιστούν αύξηση της αρτηριακής πίεσης, βραδυκαρδία ή ταχυκαρδία, καθώς και πόνος στα άκρα ή την πλάτη.

- Θεραπεία

Δεν είναι γνωστό ειδικό αντίδοτο.

Συνιστάται διακοπή της χορήγησης του iloprost, παρακολούθηση και συμπτωματικά μέτρα.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αναστολείς συσσώρευσης αιμοπεταλίων, εξαιρουμένης της ηπαρίνης, κωδικός ATC: B01AC

Το iloprost είναι ένα συνθετικό ανάλογο της προστακυκλίνης. Οι ακόλουθες φαρμακολογικές δράσεις έχουν παρατηρηθεί:

- Αναστολή της συγκόλλησης και της συνάθροισης των αιμοπεταλίων και της αντίδρασης απελευθέρωσης
- Διαστολή των αρτηριδίων και των φλεβιδίων
- Αύξηση της τριχοειδικής πυκνότητας και μείωση της αυξημένης αγγειακής διαπερατότητας που προκαλούνται από διαμεσολαβητές όπως η σεροτονίνη ή η ισταμίνη, στην μικροκυκλοφορία.
- Διέγερση του ενδογενούς ινωδολυτικού δυναμικού

Αντιφλεγμονώδης δράση όπως αναστολή της συγκόλλησης των λευκοκυττάρων μετά από ενδοθηλιακή βλάβη και αναστολή της συσσώρευσης λευκοκυττάρων σε τραυματισμένο ιστό και μειωμένη αποδέσμευση του παράγοντα νέκρωσης όγκου (TNF).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

- Κατανομή

Σταθερά επίπεδα στο πλάσμα επιτυγχάνονται μόλις 10 - 20 λεπτά μετά την έναρξη της ενδοφλέβιας έγχυσης. Τα σταθερά επίπεδα στο πλάσμα βρίσκονται σε γραμμική συνάρτηση προς την ταχύτητα της έγχυσης. Επιτυγχάνονται επίπεδα περίπου 135 ± 24 pg/ml στο πλάσμα με ταχύτητα έγχυσης 3 ng/kg/λεπτό. Η συγκέντρωση του iloprost στο πλάσμα μειώνεται πολύ γρήγορα μετά το τέλος της έγχυσης, λόγω της υψηλής ταχύτητας του μεταβολισμού του. Η μεταβολική κάθαρση της ουσίας από το πλάσμα είναι περίπου 20 ± 5 ml/kg/λεπτό. Ο χρόνος ημιζωής της φάσης τελικής αποβολής από το πλάσμα είναι 0,5 ώρες και κατά συνέπεια τα επίπεδα της ουσίας μειώνονται κάτω από 10% της συγκέντρωσης ισορροπίας, μόλις δύο ώρες μετά την αποπεράτωση της έγχυσης.

Οι πιθανότητες για αλληλεπίδραση με άλλα φάρμακα στο επίπεδο της δέσμευσης με πρωτεΐνες πλάσματος είναι ελάχιστες, εφ' όσον το μεγαλύτερο ποσοστό του iloprost δεσμεύεται με τη λευκωματίνη του πλάσματος (πρωτεϊνική δέσμευση : 60 %) και επιτυγχάνεται μόνο πολύ χαμηλή συγκέντρωση του iloprost. Επίσης, κάποια επίδραση της θεραπείας με iloprost στη βιομετατροπή άλλων φαρμάκων είναι εξαιρετικά απίθανη, λόγω των μεταβολικών οδών και της χαμηλής απόλυτης δόσης.

- Μεταβολισμός

Το iloprost μεταβολίζεται σε μεγάλο βαθμό, κυρίως με β-οξειδωση της καρβοξυλικής πλευρικής αλυσού.

Δεν αποβάλλεται καμία ποσότητα αμετάβλητης ουσίας. Ο κύριος μεταβολίτης είναι το tetranor-iloprost, που βρίσκεται στα ούρα σε ελεύθερη και δεσμευμένη μορφή σε 4 διαστεροϊσο-μερή. Το tetranor-iloprost είναι φαρμακολογικά αδρανές, όπως έχει δείχτει σε πειράματα με ζώα. Μελέτες in vitro υποδηλώνουν ότι ο μεταβολισμός του iloprost στους πνεύμονες είναι παρόμοιος μετά από ενδοφλέβια χορήγηση ή εισπνοή.

- Απέκκριση

Σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική και ηπατική λειτουργία, η διάθεση του iloprost μετά από ενδοφλέβια έγχυση χαρακτηρίζεται στις περισσότερες περιπτώσεις από ένα προφίλ δύο φάσεων με μέσους όρους ημιζωής 3 έως 5 λεπτών και 15 έως 30 λεπτών. Η ολική κάθαρση του iloprost είναι περίπου 20 ml/kg/min, το οποίο υποδηλώνει ότι ο μεταβολισμός του iloprost γίνεται και μέσω της εξωηπατικής οδού.

Έγινε μία μελέτη ισοζυγίου μαζών με χρήση ^3H -iloprost σε υγιείς ασθενείς. Μετά από ενδοφλέβια έγχυση, η ανάκτηση συνολικής ραδιενέργειας είναι 81% και οι αντίστοιχες ανακτήσεις στα ούρα και τα κόπρανα είναι 68% και 12%. Οι μεταβολίτες αποβάλλονται από το πλάσμα και με τα ούρα σε 2 φάσεις, ο χρόνος ημιζωής των οποίων έχει υπολογισθεί σε περίπου 2 και 5 ώρες (πλάσμα) και 2 και 18 ώρες (ούρα).

- Χαρακτηριστικά που αφορούν τον ασθενή

Νεφρική δυσλειτουργία

Σε μία μελέτη με ενδοφλέβια έγχυση του iloprost, ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου που υποβάλλονται σε διαλείπουσα αιμοκάθαρση φαίνεται ότι έχουν σημαντικά χαμηλότερη τιμή κάθαρσης (μέση CL = 5 ± 2 ml/λεπτό/kg) από ότι παρατηρήθηκε σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια που δεν υποβάλλονται σε διαλείπουσα αιμοκάθαρση (μέση CL = 18 ± 2 ml/λεπτό/kg).

Ηπατική δυσλειτουργία

Επειδή το iloprost μεταβολίζεται σε μεγάλο βαθμό από το ήπαρ, τα επίπεδα του φαρμάκου στο πλάσμα επηρεάζονται από αλλαγές στην ηπατική λειτουργία. Σε μία μελέτη με ενδοφλέβια χορήγηση, ελήφθησαν αποτελέσματα που αφορούσαν 8 ασθενείς, οι οποίοι έπασχαν από κίρρωση του ήπατος. Η μέση κάθαρση του iloprost υπολογίστηκε σε 10 ml/λεπτό/kg.

Ηλικία και φύλλο

Η ηλικία και το φύλο δεν έχουν κλινική συσχέτιση με τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες του iloprost.

5.3 Προκλινικά στοιχεία για την ασφάλεια

Με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογίας για την ασφάλεια, τοξικότητα επαναλαμβανόμενης δόσης, γεντοξικότητα και πιθανότατα καρκινογένεση, τα προκλινικά στοιχεία δεν αναδεικνύουν κάποιον ιδιαίτερο κίνδυνο για τους ανθρώπους. Επιδράσεις σε προκλινικές μελέτες παρατηρήθηκαν μόνο σε έκθεση σε ποσότητες, οι οποίες θεωρούνται αρκετά υψηλότερες από τις μέγιστες ποσότητες έκθεσης των ανθρώπων, υποδηλώνοντας μικρή σημασία στην κλινική χρήση.

•Συστηματική τοξικότητα

Σε μελέτες οξείας τοξικότητας, εφάπαξ ενδοφλέβιες και από το στόμα δόσεις του iloprost προκάλεσαν σοβαρά συμπτώματα δηλητηρίασης ή θανάτου (IV-ενδοφλέβια χορήγηση) σε δοσολογίες που ήταν δύο τάξεις μεγέθους πάνω από την ενδοφλέβια θεραπευτική δόση. Λαμβάνοντας υπόψη την υψηλή φαρμακολογική δραστηριότητα του iloprost και τις απόλυτες δόσεις που απαιτούνται για θεραπευτικούς σκοπούς, τα αποτελέσματα που λαμβάνονται σε μελέτες οξείας τοξικότητας δεν υποδηλώνουν κίνδυνο οξείων ανεπιθύμητων ενεργειών σε ανθρώπους. Όπως ήταν αναμενόμενο για μία προστακυκλίνη, το iloprost προκάλεσε αιμοδυναμικές επιδράσεις (αγγειοδιαστολή, ερυθρότητα του δέρματος, υπόταση, αναστολή της λειτουργίας των αιμοπεταλίων, αναπνευστική δυσκολία) και γενικά σημεία δηλητηρίασης όπως αστάθεια, διαταραχές βαδίσματος και αλλαγές στις στάσεις του σώματος.

Σε μελέτες συστηματικής τοξικότητας με επαναλαμβανόμενη (συνεχή) ενδοφλέβια έγχυση, προκλήθηκε ελαφρά πτώση της αρτηριακής πίεσης σε δόσεις πάνω από 14 ng/λεπτό και σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (υπόταση,

διαταραχή της αναπνευστικής λειτουργίας) εμφανίσθηκαν μόνο μετά από εξαιρετικά μεγάλες δόσεις.

Συνεχής ενδοφλέβια/υποδόρια έγχυση για χρονικό διάστημα έως 26 εβδομάδων σε τρωκτικά και μη τρωκτικά, σε επίπεδα δόσεων που ξεπερνούσαν κατά 14 έως και 47 φορές την ανθρώπινη θεραπευτική, συστηματική έκθεση (με βάση τα επίπεδα στο πλάσμα) δεν προκάλεσε τοξικότητα οποιουδήποτε οργάνου. Παρατηρήθηκαν μόνο αναμενόμενες φαρμακολογικές επιδράσεις όπως υπόταση, ερυθρότητα του δέρματος, δύσπνοια, αυξημένη κινητικότητα του εντέρου.

•Γονοτοξικό δυναμικό, ογκογεννητικότητα

In vitro και in vivo έρευνες για γονοτοξικότητα δεν απέδωσαν καμία ένδειξη για μεταλλαξιγόνο δυνατότητα.

Σε μελέτες ογκογένεσης με αρουραίους και ποντίκια, δεν μπόρεσε να αποδειχθεί ενδεχόμενη ογκογενετική δράση του iloprost.

•Τοξικολογία αναπαραγωγής

Σε μελέτες εμβρυοτοξικότητας σε αρουραίους η συνεχής ενδοφλέβια χορήγηση του iloprost οδήγησε σε ανωμαλίες στις μονήρεις φάλαγγες των εμπροσθίων ποδών σε μερικά νεογνά χωρίς εξάρτηση από τη δόση.

Αυτές οι μεταβολές δεν θεωρούνται αληθείς τερατογόνες επιδράσεις, αλλά σχετίζονται πιθανότατα με την καθυστέρηση της ανάπτυξης που προκαλείται από το iloprost σε όψιμη οργανογένεση λόγω αιμοδυναμικών αλλοιώσεων στην εμβρυοπλακουντιακή μονάδα. Μπορεί να υποθέσει κανείς ότι αυτή η καθυστέρηση της ανάπτυξης είναι ευρέως αντιστρεπτή μετά τον τοκετό. Σε συγκρίσιμες μελέτες εμβρυοτοξικότητας σε κουνέλια και πιθήκους δεν παρατηρήθηκαν παρόμοιες ανωμαλίες των δακτύλων ή άλλες μακροσκοπικές ανωμαλίες στην αδρή σωματική δομή ακόμη και μετά από σημαντικά υψηλότερες δόσεις, οι οποίες υπερβαίνουν τη δόση ανθρώπινης χρήσης κατά πολλές φορές.

Στους αρουραίους παρατηρήθηκαν εξαιρετικά χαμηλά επίπεδα απέκκρισης του iloprost στο γάλα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

6.1 Έκδοχα

Trometamol
Ethanol 96 % (v/v)
Χλωριούχονάτριο
Υδροχλωρικό οξύ 1N
Νερό για έγχυση

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν υπάρχουν άλλα στοιχεία διαθέσιμα, εκτός από εκείνα που αναφέρονται

στην παράγραφο 6.6 «Οδηγίες χρήσης/χειρισμού».

6.3 Διάρκεια ζωής

4 χρόνια όπως είναι συσκευασμένο για πώληση.

Μετά την ανάμιξη με το διάλυμα έγχυσης, το προϊόν διατηρείται 24 ώρες.

Να μη χρησιμοποιείται μετά την ημερομηνία λήξεως που αναγράφεται στη συσκευασία.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Δεν απαιτούνται ιδιαίτερες συνθήκες για τη φύλαξη του προϊόντος.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Άχρωμες φύσιγγες, του 1 ml, από διαφανές γυαλί τύπου I

Συσκευασίες:

1 φύσιγγα περιέχει 1 ml ενέσιμο συμπυκνωμένο διάλυμα για έγχυση

1 φύσιγγα περιέχει 0,5 ml ενέσιμο συμπυκνωμένο διάλυμα για έγχυση

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Οδηγίες χρήσης/χειρισμού

Το Ilomedin θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο μετά από διάλυση.

Εξ αιτίας της πιθανότητας αλληλεπιδράσεων, κανένα άλλο φάρμακο δεν θα πρέπει να προστίθεται στο έτοιμο για χρήση διάλυμα προς έγχυση.

Το διάλυμα της έγχυσης πρέπει να είναι πρόσφατο και να παρασκευάζεται λίγο πριν την έγχυση, ώστε να διατηρείται η στεριότητά του.

- Οδηγίες αραίωσης

Το περιεχόμενο της φύσιγγας και του διαλύτη πρέπει να αναμιχθούν καλά.

Αραίωση του Ilomedin για χρήση μέσω της αντλίας έγχυσης

Για το σκοπό αυτό, το περιεχόμενο μίας φύσιγγας Ilomedin του 1 ml (δηλαδή 100 µg) αραιώνεται με 500 ml αποστειρωμένου φυσιολογικού ορού ή διαλύματος γλυκόζης περιεκτικότητας 5%. Αντίστοιχα το περιεχόμενο μίας φύσιγγας Ilomedin των 0,5 ml (δηλαδή 50 µg) αραιώνεται με 250 ml αποστειρωμένου φυσιολογικού ορού ή διαλύματος γλυκόζης περιεκτικότητας 5%.

Αραίωση του Ilomedin για χρήση μέσω σύριγγας έγχυσης

Σε αυτή την περίπτωση το περιεχόμενο της φύσιγγας Ilomedin του 1 ml (δηλαδή 100 µg) αραιώνεται με 50 ml αποστειρωμένου φυσιολογικού ορού ή διαλύματος γλυκόζης περιεκτικότητας 5%. Αντίστοιχα το περιεχόμενο μίας φύσιγγας Ilomedin των 0,5 ml (δηλαδή 50 µg) αραιώνεται με 25 ml αποστειρωμένου φυσιολογικού ορού ή διαλύματος γλυκόζης περιεκτικότητας 5%.

Να φυλάσσεται προσεκτικά και μακριά από τα παιδιά.

7. Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας στην Ελλάδα:

Κάτοχος ειδικής άδειας κυκλοφορίας στην Κύπρο:

Bayer Ελλάς ΑΒΕΕ
Σωρού 18-20
15125 Μαρούσι, Αθήνα, Ελλάδα
Τηλ. 0030 210 6187500

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ:

ΑΡΙΘΜΟΣ ΕΙΔΙΚΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΣΤΗΝ ΚΥΠΡΟ:

Ελλάδα: 52322/15-7-09

Κύπρος: S00358

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:

Ελλάδα

Πρώτη άδεια: 05.05.1992

Ανανέωση: 08.02.2007

Κύπρος

Πρώτη άδεια: 08.02.2007

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ:

Φεβρουάριος 2006