

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ilomedin 20, concentrat pentru soluție perfuzabilă 20 µg/ml

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

1 ml soluție apoasă conține 27 µg iloprost trometamol (echivalent la 20 µg iloprost).

2,5 ml soluție apoasă conține 67,5 µg iloprost trometamol (echivalent la 50 µg iloprost).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Soluție limpede, fără particule vizibile.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul trombangeitei obliterante avansate (boala Buerger) cu ischemie gravă a membrelor, în cazurile în care revascularizarea nu este indicată.

Tratamentul pacienților cu boală arterială periferică ocluzivă severă, în special cei cu risc de amputație și la care intervenția chirurgicală sau angioplastia nu sunt posibile.

Tratamentul pacienților cu sindrom Raynaud invalidant, care nu au răspuns la alte tratamente.

4.2 Doze și mod de administrare

Ilomedin 20 trebuie administrat numai sub strictă supraveghere în spital sau în policlinici, dacă există condiții adecvate.

Trebuie exclusă posibilitatea unei sarcini înainte de a începe tratamentul la femei.

Ilomedin 20 se administrează după diluare conform instrucțiunilor de la pct. 6.6, zilnic sub formă de perfuzie intravenoasă cu durata de 6 ore, într-o venă periferică sau printr-un cateter într-o venă centrală. Doza este ajustată în funcție de tolerabilitatea individuală, fiind cuprinsă între 0,5 – 2 nanograme iloprost/kgc/minut.

Soluția perfuzabilă trebuie să fie proaspăt preparată în fiecare zi pentru a asigura sterilitatea.

Conținutul fiolei și diluantul trebuie amestecate bine.

La începutul perfuziei și după fiecare creștere a dozei trebuie măsurate tensiunea arterială și frecvența cardiacă.

În timpul primelor 2-3 zile de tratament se stabilește doza minimă tolerată pentru fiecare pacient. Astfel, tratamentul trebuie început cu o viteză de perfuzare de 0,5 nanograme/kgc/minut, timp de 30 minute. Apoi doza trebuie crescută la intervale de aproximativ 30 de minute, cu câte 0,5

nanograme/kgc/minut până la maximum 2,0 nanograme/kgc/minut. Viteza exactă de perfuzare trebuie calculată în funcție de greutatea corporală, în intervalul de 0,5-2,0 nanograme/kgc/min (vezi tabelele de mai jos pentru administrarea cu ajutorul unei pompe pentru perfuzie sau injectomat).

În funcție de reacțiile adverse care apar, cum ar fi cefaleea, greața sau scăderea nedorită a tensiunii arteriale, viteza de perfuzare trebuie micșorată până la stabilirea dozei optime. Dacă reacțiile adverse sunt severe perfuzia trebuie întreruptă. Apoi tratamentul trebuie continuat – în general, timp de 4 săptămâni cu doza optimă stabilită în primele 2-3 zile.

În funcție de tehnica de perfuzie, există două diluții diferite ale substanței. Una dintre aceste două diluții este de 10 ori mai puțin concentrată decât cealaltă (0,2 µg/ml, respectiv 2 µg/ml) și poate fi administrată numai cu o pompă de perfuzie (de exemplu Infuzomat). Soluția cu concentrație mai mare se administrează cu un injectomat (de exemplu Perfusor); pentru instrucțiunile de administrare, vezi pct. 6.6.

Viteza de perfuzare (ml/oră) pentru diferite doze administrate cu pompa de perfuzie.

În general, soluția preparată este perfuzată intravenos printr-o pompă pentru perfuzie (de exemplu Infuzomat). Pentru instrucțiunile de diluție în cazul administrării cu ajutorul unei pompe de perfuzie, vezi pct. 6.6.

Pentru soluția de Ilomedin 20 astfel obținută, cu concentrația de 0,2 µg/ml, viteza de perfuzare între 0,5 - 2,0 nanograme/kgc/minut, trebuie stabilită în acord cu tabelul de mai jos.

Tabelul următor poate fi utilizat pentru calcularea vitezei de perfuzare corespunzătoare greutății pacientului și dozei care trebuie administrată. Vă rugăm să încadrați corect greutatea corporală reală a pacientului într-unul din intervalele de mai jos și apoi să stabiliți viteza de perfuzare corespunzătoare dozei țintă în ng/kgc/min.

Greutate corporală (kg)	Doza (nanograme/kgc și minut)			
	0,5	1,0	1,5	2,0
	Viteza de perfuzare (ml/oră)			
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

Viteza de perfuzare (ml/oră) pentru doze diferite pentru administrare cu injectomat

Poate fi utilizat un injectomat de 50 de ml (de exemplu Perfuzor). Pentru instrucțiunile de diluție pentru administrare cu ajutorul unui injectomat, vezi pct. 6.6.

Pentru soluția de Ilomedin 20 cu concentrația de 2 µg/ml, viteza de perfuzare pentru doze cuprinse în intervalul 0,5 - 2,0 nanograme/kgc/minut trebuie stabilită în acord cu tabelul de mai jos.

Tabelul următor poate fi utilizat pentru calcularea vitezei de perfuzare corespunzătoare greutății corporale a pacientului și dozei care trebuie administrată. Vă rugăm să încadrați corect greutatea corporală reală a pacientului într-unul din intervalele de mai jos și apoi să stabiliți viteza de perfuzare corespunzătoare.

Greutate corporală (kg)	Doza (nanograme/kgc/minut)			
	0,5	1,0	1,5	2,0
	Viteza de perfuzare (ml/oră)			
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

Durata tratamentului este de până la 4 săptămâni. Un tratament mai scurt (3 - 5 zile) este adesea suficient în sindromul Raynaud, pentru obținerea unei ameliorări de câteva săptămâni.

Nu se recomandă perfuzia continuă timp de câteva zile, datorită dezvoltării posibile a tahifilaxiei la nivelul trombocitelor și a posibilei reveniri a stării de hiperagregabilitate plachetară la terminarea tratamentului, deși nu au fost raportate complicații clinice asociate acestor fenomene.

Copii și adolescenți

Nu sunt date disponibile cu privire la utilizarea Ilomedin 20 la acest grup de vârstă.

Pacienți cu insuficiență renală sau hepatică

Trebuie avut în vedere că eliminarea iloprost este scăzută la pacienții cu insuficiență renală care necesită dializă și la pacienții cu ciroză hepatică. La acești pacienți este necesară reducerea dozei (de exemplu, la jumătate față de doza recomandată).

4.3 Contraindicații

- Sarcină
- Alăptare
- Condiții în care efectele Ilomedin 20 asupra trombocitelor ar putea crește riscul de hemoragie (de exemplu, ulcer gastro-duodenal activ, traumatisme, hemoragie intracraniană)
- Afecțiuni coronariene severe sau angină pectorală instabilă
- Infarct miocardic în ultimele 6 luni
- Insuficiență cardiacă congestivă cronică sau acută (NYHA II-IV)
- Aritmii severe
- Suspiciune de edem pulmonar
- Hipersensibilitate la iloprost sau la oricare dintre excipienții enumerați la punctul 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Nu trebuie amânată intervenția chirurgicală la pacienții care necesită de urgență amputare (de exemplu gangrenă infectată).

Pacienții trebuie sfătuiți insistent să renunțe la fumat.

Excreția iloprost este redusă la pacienții cu disfuncție hepatică și la cei cu insuficiență renală care necesită dializă (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Trebuie luate măsuri de precauție la pacienții cu valori mici ale tensiunii arteriale, pentru evitarea unei scăderi suplimentare a tensiunii arteriale, iar pacienții cu afecțiuni cardiace semnificative trebuie atent monitorizați.

Trebuie avută în vedere posibilitatea apariției hipotensiunii arteriale ortostatice la pacienții care trec din clinostatism în ortostatism după terminarea administrării.

La pacienții cu evenimente cerebrovasculare (de exemplu, atac ischemic tranzitor, accident vascular cerebral în ultimele 3 luni) este necesară o evaluare atentă a raportului risc – beneficiu (vezi și pct. 4.3).

În prezent sunt disponibile numai raportări sporadice referitoare la administrarea la copii și adolescenți.

Administrarea paravasculară a Ilomedin 20 nediluat poate determina modificări locale la locul de injectare.

Trebuie evitate ingestia orală și contactul cu mucoasele. În contact cu tegumentele, iloprost poate determina eritem de lungă durată, dar nedureros. De aceea, trebuie luate precauții corespunzătoare pentru a evita contactul iloprost cu tegumentele. În eventualitatea unui contact, suprafața afectată trebuie spălată imediat cu multă apă sau ser fiziologic.

Ilomedin 20 conține etanol și sodiu

Un mililitru din acest medicament conține 1,62 mg alcool (etanol 96%) și este echivalentul a 0,04 ml bere sau 0,02 ml vin.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Iloprost poate crește efectul antihipertensiv al beta-blocantelor adrenergice, al blocantelor canalelor de calciu, al vasodilatatoarelor și al inhibitorilor enzimei de conversie ai angiotensinei. Dacă apare hipotensiune arterială semnificativă, aceasta poate fi corectată prin reducerea dozei de iloprost.

Deoarece iloprost inhibă funcția plachetară, utilizarea sa cu anticoagulante (cum sunt: heparină, anticoagulante cumarinice) sau cu alți inhibitori ai agregării plachetare (cum sunt: acidul acetilsalicilic, antiinflamatoarele nesteroidiene, inhibitorii de fosfodiesterază și nitriții vasodilatatori, de exemplu molsidomină) poate crește riscul de sângerare. Dacă aceasta apare, administrarea iloprost trebuie întreruptă.

Tratamentul oral anterior cu acid acetilsalicilic în doze de până la 300 mg pe zi, timp de 8 zile, nu a avut niciun impact asupra farmacocineticii iloprostului. Într-un studiu la animale, s-a demonstrat că iloprost poate determina o reducere a concentrației plasmatice de t-PA (tissue plasminogen activator – activatorul tisular de plasminogen) la starea de echilibru. Rezultatele studiilor la om demonstrează faptul că perfuziile cu iloprost nu influențează farmacocinetica dozelor orale multiple de digoxină și nu au niciun impact asupra farmacocineticii t-PA administrat concomitent.

În experimentele la animale, efectul vasodilatator al iloprostului a fost scăzut dacă animalelor li s-au administrat anterior glucocorticoizi, în timp ce efectul inhibitor asupra agregării plachetare nu s-a modificat. La om, semnificația acestor date este necunoscută.

Deși nu au fost efectuate studii clinice, studiile *in vitro* care au evaluat potențialul inhibitor al iloprost asupra activității enzimelor citocromului P450 au demonstrat că nu este de așteptat o inhibare relevantă a metabolizării medicamentelor prin intermediul acestor enzime.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Ilomedin 20 nu trebuie administrat femeilor gravide sau celor care alăptează (vezi pct. 4.3).

Sarcină

Nu sunt date adecvate referitoare la administrarea iloprost la femeile gravide. Studiile preclinice au furnizat dovezi de toxicitate fetală la șobolan, dar nu și la iepure și maimuță (vezi pct. 5.3).

Deoarece nu se cunoaște riscul potențial al administrării iloprost în timpul sarcinii, femeile aflate în perioada fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente pe durata tratamentului.

Alăptare

Nu se cunoaște dacă iloprost este secretat în laptele uman. Deoarece s-a observat că la șobolani cantități foarte mici de iloprost se secretă în lapte, acesta nu trebuie administrat femeilor care alăptează.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Iloprost 20 poate să provoace reacții adverse precum cefalee, amețeli, vertij, hipotensiune arterială. Pacienții trebuie să fie sfătuiți să se asigure că nu prezintă astfel de reacții adverse înainte de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Profilul general de siguranță al Ilomedin se bazează pe datele din studiile efectuate după punerea pe piață și datele centralizate din studiile clinice. Datele de incidență brute s-au bazat pe datele cumulate de la 3.325 pacienți care au primit iloprost fie în cadrul studiilor clinice controlate sau necontrolate sau datele din raportări de la utilizatori incluși în programele speciale de utilizare a produsului, din datele de la pacienții vârstnici, în general, și datele de la pacienți cu morbidități multiple și cu boală ocluzivă arterială periferică (BOAP), în stadii avansate III și IV, precum și datele de la pacienții cu trombangită obliterantă (TAO), pentru detalii a se vedea tabelul 1.

Reacțiile adverse observate cel mai frecvent (10%) la pacienții la care s-a administrat iloprost în studiile clinice sunt cefalee, amețală, stare de vomă și hiperhidroză.

Cel mai probabil apar în perioada de început a tratamentului când se stabilește doza optimă tolerată pentru fiecare pacient în parte. Totuși, toate aceste reacții adverse dispar de obicei rapid după reducerea dozei.

În general, cele mai grave reacții adverse la pacienții tratați cu iloprost sunt accidentul vascular cerebral, infarctul miocardic, embolismul pulmonar, insuficiența cardiacă, convulsii, hipotensiune, tahicardie, astm, angina pectorală, dispnee și edem pulmonar.

O altă categorie de reacții adverse este reprezentată de reacțiile locale la locul injectării. De exemplu, la locul perfuziei pot să apară roșeață, durere sau o vasodilatație cutanată care poate da naștere unui eritem dungat în zona de deasupra venei perfuzate.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse observate la Ilomedin sunt prezentate în tabelul care urmează. Acestea sunt conform clasificării pe aparate, sisteme și organe (MedDRA versiunea 14.1). Pentru a descrie o reacție adversă și sinonimele ei și condițiile conexe a fost utilizat cel mai adecvat termen MedDRA.

Reacțiile adverse raportate din studiile clinice au fost clasificate după frecvența de apariție. Grupele de frecvențe sunt definite conform următoarei convenții: foarte frecvente $\geq 1/10$, frecvente $\geq 1/100$ și $< 1/10$, mai puțin frecvente $\geq 1/1000$ și $< 1/100$ și rare $\geq 1/10000$ și $< 1/1000$.

Tabelul 1: Reacțiile adverse raportate la pacienții tratați cu Ilomedin în studiile clinice sau în studiile post-marketing.

Clasificarea pe aparate, sisteme, organe (MedDRA)	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare
Tulburări hematologice și limfatice			Trombocitopenie	
Tulburări ale sistemului imunitar			Hipersensibilitate	
Tulburări metabolice și de nutriție		Scăderea apetitului		
Tulburări psihice		Apatie Stare de confuzie	Anxietate Depresie Halucinații	
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Amețeli Vertij Parestezii/senzație	Convulsii* Sincopă Tremor	

Clasificarea pe aparate, sisteme, organe (MedDRA)	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare
		de pulsații Hiperestezie Sensație de arsură Neliniște Agitație Sedare Somnolență	Migrenă	
Tulburări oculare			Vedere încețoșată Iritație oculară Dureri oculare	
Tulburări acustice și vestibulare				Tulburări vestibulare
Tulburări cardiace		Tahicardie* Bradycardie Angină pectorală*	Infarct miocardic Insuficiență cardiacă Aritmii Extrasistole	
Tulburări vasculare	Eritem	Hipotensiune arterială* Creșterea tensiunii arteriale	Accident cerebro – vascular*/ischemie cerebrală Embolie pulmonară* Tromboză venoasă profundă	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Dispnee	Astm bronșic Edem pulmonar*	Tuse
Tulburări gastro-intestinale	Greață Vărsături	Diaree Disconfort abdominal Dureri abdominale	Diaree hemoragică Hemoragie rectală Dispepsie, tenesme Constipație Erucții Xerostomie Disfagie Disgeuzie	Proctită
Tulburări hepatobiliare			Icter	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Hiperhidroză		Prurit	
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Durere la nivelul mandibulei/Trismus Mialgie Artralgie	Tetanie Crampe musculare Hipertonie	
Tulburări renale și ale căilor urinare			Dureri renale Tenesme uro-genitale Anomalii urinare Disurie Anomalii la nivelul tractului urinar	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Durere Hiperpirexie/Temperatură crescută a corpului, Sensație de căldură generalizată Astenie,		

Clasificarea pe aparate, sisteme, organe (MedDRA)	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare
		Stare generală de rău Frisoare, astenie sau fatigabilitate Sete Reacții la locul de administrare (Eritem, durere, flebită)		

* au fost raportate cazuri care amenință viața și/sau fatale

Iloprost poate determina crize de angină pectorală, în special la pacienții cu boală coronariană.

Riscul de sângerare este crescut la pacienții cărora li se administrează concomitent inhibitori ai agregării plachetare, heparină sau anticoagulante cumarinice.

Raportarea reacțiilor adverse

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

- Simptome

Pot fi anticipate reacțiile hipotensive precum cefaleea, eritemul tranzitor al feței și gâtului, greața, vărsăturile și diareea. De asemenea pot să apară: creștere a tensiunii arteriale, bradicardie sau tahicardie, uneori dureri ale membrelor sau la nivel lombar.

- Tratament

Nu se cunoaște un antidot specific.

Se recomandă întreruperea administrării iloprostului, monitorizare și măsuri simptomatice.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antitrombotice, antiagregante plachetare (exclusiv heparina).
Codul ATC: B01AC11.

Iloprost este un analog al prostacilinei. Au fost observate următoarele efecte farmacologice:

- inhibarea agregării, aderării și secreției plachetare;
- dilatarea arteriolelor și venulelor;
- creșterea densității capilare și scăderea hiperpermeabilității vasculare determinate de mediatori cum sunt serotonina sau histamina, eliberați în microcirculație;
- stimularea potențialului fibrinolitic endogen;
- efecte antiinflamatorii, cum sunt inhibarea adeziunii leucocitare după o leziune endotelială și a acumulării leucocitelor în țesutul lezat și reducerea eliberării de factor de necroză tumorală.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

- Distribuție

Concentrațiile plasmatice la starea de echilibru sunt atinse cel mai devreme la 10-20 de minute de la perfuzare. Concentrațiile plasmatice la starea de echilibru sunt direct proporționale cu viteza perfuziei. Concentrațiile plasmatice de aproximativ 135 ± 24 pg/ml sunt obținute la o viteză de perfuzie de 3 ng/kg/minut. Concentrația plasmatică a iloprost scade foarte rapid după terminarea perfuziei datorită metabolizării rapide. Clearance-ul iloprost este de aproximativ 20 ± 5 ml/kg și minut. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de 0,5 ore, ca urmare, la 2 ore de la terminarea perfuziei concentrația plasmatică scade la mai puțin de 10% din concentrația la starea de echilibru.

Interacțiunile cu alte medicamente la nivelul legării de proteinele plasmatice sunt puțin probabile, deoarece cea mai mare parte din iloprost (60%) se leagă de albumine și concentrația plasmatică de iloprost este foarte mică. Efectul iloprost asupra biotransformării altor medicamente este foarte puțin probabil din cauza căilor metabolice și dozelor foarte mici.

- Metabolizare

Iloprost este metabolizat în principal prin beta-oxidarea lanțului carboxil. Nu se excretă substanță nemetabolizată. Metabolitul principal este tetranor-iloprost, care se găsește în urină liber și sub formă conjugată (4 diastereoizomeri). Tetranor-iloprost este inactiv farmacologic, așa cum au demonstrat-o experimentele la animale. Studiile *in vitro* sugerează că metabolizarea iloprost în plămâni este similară după administrare intravenoasă sau după inhalare.

- Excreție

La pacienți cu funcție renală și hepatică normală, distribuția iloprost după administrarea intravenoasă se prezintă în majoritatea cazurilor printr-un profil bifazic, cu timpi de înjumătățire medii de 3-5 minute și 15-30 minute. Clearance-ul total al iloprost este de aproximativ 20 ml/kg/minut, ceea ce indică metabolizarea extrahepatică a iloprost.

S-a realizat un studiu privind masa la echilibru la subiecți sănătoși, utilizându-se ^3H -iloprost. După perfuzia intravenoasă, revenirea totală după radioactivitate a fost de 81%, iar revenirea corespunzătoare în urină și materiile fecale au fost de 68% și respectiv 12%. Metaboliții sunt eliminați din plasmă în urină în 2 faze, ai căror timpi de înjumătățire calculați sunt de aproximativ 2 și 5 ore (plasmă) și de aproximativ 2 și 18 ore (urină).

Alte grupe speciale de pacienți

Disfuncția renală

Într-un studiu în care s-a administrat iloprost intravenos, pacienții cu insuficiență renală în stadii avansate, care efectuau intermitent dializă, au avut un clearance semnificativ mai mic (Cl mediu = 5 ± 2 ml/minut/kg) decât cel observat la pacienții cu insuficiență renală care nu efectuau intermitent dializă (Cl mediu = 18 ± 2 ml/minut/kg).

Disfuncția hepatică

Deoarece iloprost este metabolizat masiv în ficat, concentrațiile plasmatice ale medicamentului sunt influențate de modificările funcției hepatice. Într-un studiu cu administrare intravenoasă, au fost obținute rezultate de la 8 pacienți cu ciroză hepatică. Clearance-ul mediu al iloprost este estimat la 10 ml/minut/kg.

Vârsta și sexul

Vârsta și sexul nu au relevanță clinică pentru farmacocinetica iloprost.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele preclinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea și potențialul carcinogenic. Efecte preclinice au fost observate numai la doze considerate suficient de mari pentru a nu fi relevante pentru practica clinică.

- Toxicitate sistemică

În studiile de toxicitate acută, administrarea unor doze unice intravenoase sau orale de iloprost a determinat simptome de intoxicație severă sau deces la doze reprezentând aproximativ pătratul dozelor terapeutice intravenoase. Având în vedere acțiunea farmacologică puternică a iloprost și dozele necesare în scop terapeutic, rezultate obținute din studiile de toxicitate acută nu indică prezența unui risc de apariție a reacțiilor adverse acute la om. Așa cum era de așteptat pentru o prostaciclina, iloprost a determinat efecte hemodinamice (vasodilatație, eritem cutanat, hipotensiune arterială, inhibarea funcției plachetare, detresă respiratorie) și semne generale de intoxicație – apatie, tulburări de mers și de postură.

În studiile de toxicitate sistemică cu administrare i.v. repetată (continuă), la doze de peste 14 ng/kg/min s-a înregistrat o scădere ușoară a tensiunii arteriale, reacții adverse severe (hipotensiune arterială, tulburări ale funcției respiratorii) apărând numai după administrarea unor doze foarte mari.

Perfuzia continuă i.v./s.c. de iloprost timp de până la 26 de săptămâni, la rozătoare și nerozătoare, cu doze care depășesc expunerea sistemică terapeutică la om de 14-47 ori (pe baza concentrațiilor plasmatiche) nu a determinat toxicitate de organ. Au fost observate numai efectele farmacologice anticipate, cum sunt: hipotensiune arterială, eritem cutanat, dispnee, creșterea motilității intestinale.

- Potențial genotoxic, potențial carcinogen

Studiile *in vitro* și *in vivo* privind efectele genotoxice nu au demonstrat potențial mutagen.

În studiile efectuate la șobolan și șoarece nu a fost demonstrat potențial cancerigen.

- Toxicitate asupra funcției de reproducere

În studiile de toxicitate embrionară și fetală efectuate pe șobolani, administrarea intravenoasă continuă de iloprost a determinat anomalii ale unei singure falange de la labele din față la câțiva feți, care nu au fost dependente de doză.

Aceste modificări nu au fost considerate ca efecte reale teratogene, dar sunt mai probabil legate de întârzierea creșterii în perioada tardivă a organogenezei, indusă de iloprost, determinată de modificările hemodinamice feto - placentare. Se poate presupune că această întârziere a creșterii este în mare parte reversibilă în timpul dezvoltării postnatale. În studiile de toxicitate embrionară comparabile la iepuri și maimuțe, nu au fost detectate astfel de anomalii digitale sau alte anomalii structurale, chiar după administrarea unor doze considerabil mai mari, care depășesc dozele umane de mai multe ori.

La șobolan a fost observată secreția unei cantități extrem de mici de iloprost în lapte.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Trometamol
Alcool etilic 96% (v/v)
Clorura de sodiu
Acid clorhidric 1N
Apă pentru preparate injectabile.

6.2 Incompatibilități

Nu există alte date disponibile pentru medicamente în afara celor descrise la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 5 fiole din sticlă incoloră, cu punct de rupere, a câte 1 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

Cutie cu 5 fiole din sticlă incoloră, cu punct de rupere, a câte 2,5 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Ilomedin 20 trebuie utilizat numai după diluare.

Datorită posibilității apariției interacțiunilor medicamentoase, niciun alt medicament nu trebuie adăugat în soluția perfuzabilă diluată.

Soluția reconstituită în perfuzie se prepară zilnic și trebuie administrată imediat pentru a se asigura sterilitatea.

- Instrucțiuni pentru diluare

Conținutul fiolei și solventul trebuie bine amestecate.

Diluarea Ilomedin 20 pentru administrarea prin pompă de perfuzie

În acest scop, conținutul unei fiole de 2,5 ml (50 µg) Ilomedin 20 se diluează cu soluție salină izotonă sau cu soluție de glucoză 5%, până la realizarea unui volum total de perfuzie de 250 ml, iar conținutul unei fiole de 1 ml (20 µg) Ilomedin 20 se diluează cu soluție salină izotonă sau cu soluție de glucoză 5%, până la realizarea unui volum total de perfuzie de 100 ml.

Diluarea Ilomedin 20 pentru administrarea prin injectomat

În acest caz, conținutul unei fiole de 2,5 ml Ilomedin 20 (50 µg) se diluează cu soluție salină izotonă sau soluție de glucoză 5%, până la realizarea unui volum total de perfuzie de 25 ml, iar conținutul unei fiole de 1 ml (20 µg) Ilomedin 20 se diluează cu soluție salină izotonă sau soluție de glucoză 5%, până la realizarea unui volum total de perfuzie de 10 ml.

- Manipulare

Păstrați toate medicamentele corespunzător și nu le lăsați la îndemâna copiilor. Soluția reconstituită trebuie administrată imediat după preparare.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Bayer AG

Kaiser-Wilhelm-Allee 1, 51373 Leverkusen, Germania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

1325/2008/01 – cutie cu 5 fiole conținând 1 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

1325/2008/02 – cutie cu 5 fiole conținând 2,5 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Reînnoirea autorizației – Decembrie 2008

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Octombrie 2022