

KISA ÜRÜN B LG S

1. BE ER TIBB ÜRÜNÜN ADI

LOTEMOL 20 mcg/ml IV infüzyon için çözelti içeren ampul

Steril

2. KAL TAT F VE KANT TAT F B LE M

Etkin madde: 1 ml çözelti içeren ampul 20 mcg iloprost'a e de er 27 mcg iloprost trometamol içerir.

Yardımcı madde(ler): 1 ml çözelti;

Etil alkol %96 1,62 mg

Sodyum klorür 9 mg

Yardımcı maddeler için 6.1.'e bakınız.

3. FARMASÖT K FORM

ntravenöz (IV) infüzyon için çözelti içeren ampul
Berrak, partikülsüz çözelti.

4. KL N K ÖZELL KLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

- Revaskülarizasyonun endike olmadığı kritik ekstremite iskemisi bulunan ilerlemi tromboanjitis obliterans (Buerger Hastalığı) olgularının tedavisi
- Ciddi periferik arteriyal oklüzyon hastalığı (PAOD) olan hastaların tedavisi, özellikle amputasyon riski taşıyan ve cerrahi girişim ya da anjioplastinin mümkün olmadığı olgular.
- Diğer tedavilere cevap vermeyen ve ciddi kısıtlamaya neden olan Raynaud fenomeni olan hastaların tedavisi.

4.2. Pozoloji ve uygulama ekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

LOTEMOL sadece hastanelerde dikkatli izlem altında ya da yeterli olanakları bulunan ayaktan tedavi kliniklerinde kullanılmalıdır.

Kadınlarda, tedavi başlamadan önce gebelik olmadığı kesinleştirilmelidir.

LOTÊMOL, seyreltikten sonra periferik ven ya da santral venöz kateter aracılığıyla 6 saatte i.v. infüzyon olarak uygulanır. Doz ki isel tolerabiliteye uygun olarak 0,5 – 2,0 ng iloprost/kg vücut a ırlı 1/dakika sınırları arasında ayarlanır.

nfüzyonun ba langıcında ve her doz artımından sonra kan basıncı ve kalp hızı ölçülmelidir.

İlk 2-3 gün içerisinde, bireysel olarak tolere edilebilen doz saptanır. Bu amaçla, tedaviye 30 dakika süreyle 0,5 ng/kg/dakika infüzyon hızı ile başlanmalıdır. Bundan sonra doz takriben 30 dakikalık aralar ile 0,5 ng/kg/dakikalık basamak artılarıyla 2,0 ng/kg/dakikaya kadar yükseltilmelidir. Uygun infüzyon hızı, vücut a ırlı 1 baz alınarak 0,5-2,0 ng/kg/dakika aralığında belirlenmelidir (infüzyon pompası kullanımı veya otomatik enjektör kullanımı için a a ıdaki tablolara bakınız).

Ba a rısı, bulantı veya kan basıncında istenmeyen bir dü ü gibi yan etkilerin ortaya çıkmasına ba lı olarak, infüzyon hızı tolere edilebilir doz tespit edilene kadar azaltılmalıdır. a yet yan etkiler iddetli ise infüzyon kesilmelidir. Tedaviye daha sonra –genellikle 4 hafta süreyle- ilk 2 ile 3 günde bulunan tolere edilen doz ile devam edilmelidir.

nfüzyon tekni ine ba lı olarak bir ampul iki ekilde seyreltilmektedir. Bunlardan birisi di erinden 10 kat daha az yo unluktur (0,2 mcg/ml'a kar ı 2 mcg/ml) ve yalnızca bir infüzyon pompasıyla (örn. Infusomat) uygulanabilir. Aksine, yüksek konsantrasyonlu solüsyon ise otomatik enjektör (örn. Perfusor) ile uygulanmaktadır, Kullanım ve hazırlama talimatları için 4.2. Pozoloji ve uygulama ekli ba lı 1 altında yer alan “Uygulama ekli” bölümüne bakınız.

nfüzyon pompası kullanımında de i ik dozlar için infüzyon hızları (ml/saat):

Genel olarak, kullanıma hazır infüzyon çözeltisinin bir infüzyon pompası (örn. Infusomat) yardımıyla i.v. olarak infüzyonu yapılır. nfüzyon pompası kullanırken seyreltme talimatları için 4.2. Pozoloji ve uygulama ekli ba lı 1 altında yer alan “Uygulama ekli” bölümüne bakınız.

0,2 mcg/ml konsantrasyonda LOTÊMOL kullanılacaksa 0,5 ile 2,0 ng/kg/dakika arasında doz verebilmek için yukarıda tarif edilen plana göre gerekli infüzyon hızına karar verilmelidir.

Hastanın vücut a ırlı ına ve verilecek doza uyacak infüzyon hızını hesaplamak için a a ıdaki tablo kullanılabilir. Lütfen hastanın mevcut a ırlı ına uyan rakam aralığını seçiniz, sonra ng/kg/dakika cinsinden hedef doza göre infüzyon hızını ayarlayınız.

Vücut a ırlı 1 (kg)	Doz (ng/kg/dk)			
	0,5	1,0	1,5	2,0
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

Otomatik enjektör kullanımında de ğ i ik dozlar için infüzyon hızları (ml/saat) :

50 ml’lik otomatik enjektör de (örn. Perfusor) kullanılabilir. Otomatik enjektör kullanırken seyreltme talimatları için 4.2. Pozoloji ve uygulama ekli ba ğ lı 1 altında yer alan “Uygulama ekli” bölümüne bakınız.

2 mcg/ml’lik LOTEMOL konsantrasyonu durumunda gerekli olan infüzyon hızı yukarıdaki plana uygun olarak 0,5-2,0 ng/kg/dakika arasında doz meydana getirecek ekilde belirlenmelidir.

Hastanın vücut a ğ rlı ına ve verilecek doza uyacak infüzyon hızını hesaplamak için a ğ ıdaki tablo kullanılabilir. Lütfen hastanın mevcut a ğ rlı ına uyan rakam aralı ını seçiniz, sonra ng/kg/dakika cinsinden hedef doza göre infüzyon hızını ayarlayınız.

Vücut a ğ rlı ı (kg)	Doz (ng/kg/dk)			
	0,5	1,0	1,5	2,0
	nfüzyon hızı (ml/saat)			
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

Tedavi 4 haftaya kadar sürebilir. Raynaud fenomeninde daha kısa tedavi süreleri (3-5 gün) ço unlukla haftalarca devam eden iyile me elde etmek için yeterlidir.

Birkaç gün boyunca sürekli infüzyon, trombosit etkilerine ta iflaksi geli imi olasılı ı –bugüne kadar bu fenomen ile alakalı klinik komplikasyonlar bildirilmedi ğ i halde- ve tedavinin sonunda olu mabilecek rebound trombosit hiperagregasyon riski nedeniyle önerilmemektedir.

Uygulama ekli:

LOTEMOL seyreltikten sonra i.v. infüzyon eklinde periferik ven veya bir merkezi venöz kateter ile günde 6 saat süreyle uygulanır.

LOTEMOL yalnızca seyreltikten sonra kullanılmalıdır.

Etkile im olasılı ı nedeniyle kullanıma hazır infüzyon solüsyonuna ba ka bir ilaç eklenmemelidir.

Sterilizasyonunu garanti edebilmek için kullanıma hazır infüzyon solüsyonu her gün yeni olarak hazırlanmalıdır.

Seyreltme talimatları

Ampul ve seyreltici içeriklerinin tamamı titizlikle karıştırılmalıdır.

LOTEMOL'ün infüzyon pompası ile kullanım için seyreltilmesi:

Bu amaçla LOTEMOL'ün 1 ml (yani 20 mcg) içeren bir adet ampülü steril serum fizyolojik ile veya %5 glukoz solüsyonu ile sonuçta 100 ml infüzyon hacmine tamamlanacak şekilde seyreltilir.

LOTEMOL'ün otomatik enjektör ile kullanım için seyreltilmesi:

Bu amaçla LOTEMOL'ün 1 ml (yani 20 mcg) içeren bir adet ampülü steril serum fizyolojik ile veya %5 glukoz solüsyonu ile sonuçta 10 ml infüzyon hacmine tamamlanacak şekilde seyreltilir

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek /Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer sirozu olan hastalarda ve diyaliz gerektiren böbrek yetmezliği bulunan hastalarda iloprost eliminasyonunun azaldığı akılda tutulmalıdır. Bu hastalarda doz azaltılması gerekmektedir (ör: önerilen dozun yarısı).

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklar ve adolesanlarda sadece sporadik kullanım söz konusudur. 18 yaşın altındakilerin LOTEMOL tedavisine nasıl cevap verdiği ile ilgili sınırlı bilgi bulunduğu için, 18 yaşın altındaki hastalara uygulanırken dikkatli olunmalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Gebelik;
- Laktasyon;
- LOTEMOL'ün trombositler üzerine olan etkisinin kanama riskini arttırabileceği hallerde (ör: aktif peptik ülser, travma, intrakraniyel kanama) kullanılmamalıdır;
- Ciddi koroner kalp hastalıkları veya stabil olmayan anjina;
- Son altı ay içinde geçirilmiş miyokard infarktüsü;
- Akut ya da kronik konjestif kalp yetmezliği (NYHA II – IV);
- İdiyopatik aritmiler;
- Pulmoner konjesyon ödemleri;
- İdrar yolu veya ilacın içeriğindeki diğer maddelerden herhangi birine karşı duyarlılık.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Acil amputasyon gereken hastalarda (örn. enfekte gangrenlerde) cerrahi girişim geciktirilmemelidir.

Hastalara sigara içmeyi bırakmaları kesinlikle önerilmelidir.

Karaciğer fonksiyon bozukluğu ve diyaliz gerektiren böbrek yetmezliği olan hastalarda iloprost atılımı azalmaktadır (bkz. Bölüm "4.2. Farmakokinetik ve farmakodinamik özellikler" ve "5.2. Farmakokinetik özellikler").

Düük kan basıncı olan hastalarda daha ileri hipotansiyon gelişmesinden kaçınmak için dikkatli olunmalı ve belirgin kalp hastalığı olan hastalar yakından izlenmelidir.

İlaç uygulamasının bitiminden sonra, yatar pozisyondan ayağa kalkan hastalarda ortostatik hipotansiyon gelişmesi olasılığı göz önünde tutulmalıdır.

Son 3 ayda serebrovasküler olay geçiren hastalar için (örn. geçici iskemik atak, inme) dikkatli bir yarar-risk değerlendirilmesi yapılmalıdır (bkz. Bölüm “4.3 Kontrendikasyonlar”- kanama riski, örn. intrakraniyal kanama)

Halen, çocuk ve ergenlerde kullanımı hakkında yalnızca sporadik bildirimler bulunmaktadır.

Seyreltilmemiş LOTEMOL’ün paravasküler infüzyon enjeksiyon yerinde lokal de etkilerle neden olabilir.

Oral alınmasından ve mukoz membranlarla temas etmesinden kaçınılmalıdır. Deri ile temas etmesi halinde iloprost uzun süren fakat ağrısız eritemi provoke edebilir. Bu nedenle iloprostun deriyle temas etmesinden kaçınmak için uygun önlemler alınmalıdır. Bu tip bir temas halinde etkilenen alan derhal bol miktarda su veya serum fizyolojik ile yıkanmalıdır.

Bu tıbbi ürün az miktarda her mL’de 100 mg’dan daha az etanol (alkol) içerir.

Bu tıbbi ürün her mL’de 1 mmol (23 mg)’dan daha az sodyum içerir; yani esasında “sodyum içermez”.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim etkileri

Iloprost, beta reseptör blokerlerin, kalsiyum kanal blokerlerinin, vazodilatörlerin ve anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin antihipertansif aktivitesini artırabilir. Belirgin hipotansiyon durumunda iloprost dozu azaltılabilir.

Iloprost trombosit fonksiyonlarını inhibe ettiği için antikoagülanlarla (heparin, kumarin tipi antikoagülanlar gibi) veya diğer trombosit agregasyon inhibitörleriyle (asetilsalisilik asit, non-steroid antiinflamatuar ilaçlar, fosfodiesteraz inhibitörleri ve nitro vazodilatörler örn. molsidomin) ile birlikte kullanımı kanama riskini artırabilir. Bu durumlarda, iloprost uygulaması durdurulmalıdır.

Sekiz günden uzun süreli günlük 300 mg’a kadar asetilsalisilik asit ile yapılan oral premedikasyonun iloprost farmakokinetiklerine etkisi olmamıştır. Bir deney hayvanı çalışmasında iloprost t-PA’nın kararlı durum plazma konsantrasyonunda azalmaya neden olabileceği bulunmuştur. İnsan çalışmaları sonuçları, hastalarda iloprost infüzyonunun çoklu oral dozda verilen digoksin farmakokinetiklerini etkilemediğini ve iloprost ile birlikte uygulanan t-PA’nın farmakokinetiklerine etkisi olmadığını göstermektedir.

Hayvan deneylerinde iloprost vazodilatör etkisi, hayvanlara glukokortikoidlerle premedikasyon yapıldığında zayıflamıştır; ancak trombosit agregasyonu üzerine inhibitör etkisi de gözlemlenmiştir. Bu bulgunun insanlardaki kullanımındaki önemi bilinmemektedir.

Her ne kadar klinik çalı ma yapılmamı olsa da iloprostun sitokrom P450 enzim sistemi aktivitesi üzerine inhibitör etki potansiyelini ara tıran in vitro çalı maların sonuçlarına göre, bu enzimler yoluyla iloprost tarafından ilaç metabolizmasının inhibe olması beklenmemektedir.

4.6. Gebelik ve Laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: X

Çocuk do urma potansiyeli bulunan kadınlar/Do um kontrolü (Kontrasepsiyon)

Gebelik sırasında tedavide iloprostun kullanımının muhtemel riskleri bilinmedi inden, çocuk do urma potansiyeli olan kadınlar tedavi sırasında etkili do um kontrol yöntemleri kullanılmalıdır.

Gebelik dönemi

LOTEMOL gebe kadınlara uygulanmamalıdır. LOTEMOL' ün gebe kadınlarda kullanımı hakkında yeterli veri yoktur. Preklinik çalı malar sıçanlarda fetotoksisite kanıtı göstermi , fakat tav anlarda ve maymunlarda göstermemi tir. (bkz. Bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri).

Gebelik döneminde uygulandı ı takdirde iloprostun ciddi do um kusurlarına yol açtı ndan üphelenilmektedir. LOTEMOL, gebelik döneminde kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar).

Laktasyon dönemi

LOTEMOL emziren kadınlara uygulanmamalıdır. Ioprostun anne sütüne geçip geçmedi i bilinmemektedir. Sıçanların sütüne çok az miktarda geçti i için Ioprost emziren kadınlara uygulanmamalıdır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Bilinmiyor.

4.8. stenmeyen etkiler

Ioprost'a ili kin genel güvenlilik profili, pazarlama sonrası gözetimden alınan veriler ile derlenmi klinik çalı ma verilerine dayanmaktadır. Ham insidanslar, kontrollü veya kontrolsüz çalı malarda, veya genel olarak III ve IV ileri evre periferik arteriyel okluzif hastalıklı (PAOD) ve tromboanjitis obliteranslı (TAO) ya lı ve çoklu morbid hastaların bulundu u insani nedenlerle ilaca erken eri im programında iloprost almı 3325 hastaya ili kin kümülatif veritabanına dayanmı tir.

Klinik çalı malarda iloprost alan hastalarda (%10) en sık gözlenen advers ilaç reaksiyonları, ba a rısı, kızarma, mide bulantısı, kusma ve hiperhidrozdur. Bu reaksiyonların, hastanın en iyi tolere edebilece i dozun tanımlanması açısından dozun, tedavinin ba ında titre edilmesi sırasında meydana gelmesi muhtemeldir. Ancak tüm bu yan etkiler genellikle dozun azaltılması ile birlikte hızlı bir ekilde kaybolur.

Genelde, iloprost alan hastalardaki en ciddi advers ilaç reaksiyonları, serebrovasküler olay, miyokart enfarktüsü, pulmoner embolizm, kalp yetmezli i, konvulsiyon, hipotansiyon, ta ikardi, astım, anjina pektoris, dispne ve pulmoner ödemdir.

Yan etkilerin di er grubu lokal infüzyon yeri reaksiyonları ile ili kilidir. Örne in, infüzyon yeri kızarıklı ı ve infüzyon yeri a rısı ortaya çıkabilir veya kutanöz vazodilasyon, infüzyon damarının üstünde benekli eriteme neden olabilir.

LOTEMOL ile gözlenen advers ilaç reaksiyonları sistem organ sınıfına göre sınıflandırılmı tır. En uygun MedDRA terimi, belli bir reaksiyonu, e anlamları ve ili kili durumu tanımlamak için kullanılmı tır

Klinik çalı malardaki advers ilaç reaksiyonları, sıklıklarına göre sınıflandırılmı tır. Sıklık gruplamaları, a a ıdaki geleneksel yöntemeye göre tanımlanmaktadır: Çok yaygın (1/10); yaygın (1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (1/1.000 ila <1/100); seyrek (1/10.000 ila <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Trombositopeni

Ba ı ıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: A ırı hassasiyet

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın: tahsızlık

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın: Apati, bilinç kaybı

Yaygın olmayan: Anksiyete, depresyon, halusinasyon

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Ba a rısı

Yaygın: Ba dönmesi, vertigo, parestezi, çarpıntı hissi, hiperestezi, yanma hissi, huzursuzluk, ajitasyon, sedasyon, uyu ukluk

Yaygın olmayan: Konvulsiyon*, senkop, tremor, migren

Göz hastalıkları

Yaygın olmayan: Bulanık görüntü, gözde iritasyon, göz a rısı

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Seyrek: Vestibüler bozukluk

Kardiak hastalıklar

Yaygın: Ta ikardi*, bradikardi, anjina pektoris*

Yaygın olmayan: Miyokard infarktüsü*, kalp yetmezli i*, aritmi, ekstrasistoller

Vasküler hastalıkları

Çok yaygın: Belirgin kızarıklık

Yaygın: Hipotansiyon*, kan basıncında artı

Yaygın olmayan: Serebrovasküler olay*, serebrovasküler iskemi, pulmoner emboli*, derin ven trombozu

Solunum, gö üs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın: Dispne*

Yaygın olmayan: Astım*, pulmoner ödem*

Seyrek: Öksürük

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: Bulantı, kusma

Yaygın: Diyare, abdominal rahatsızlık, abdominal ağrı

Yaygın olmayan: Hemorajik diyare, rektal kanama, dispepsi, rektal tenezm, kabızlık, geİRme, yutma güçlü ü, ağız kurulu u, disgezi

Seyrek: Proktitis

Hepatobilyer hastalıklar

Yaygın olmayan: Sarılık

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Çok yaygın: Hiperhidroz

Yaygın olmayan: Kaşıntı

Kas – iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Çene ağrısı, trismus, miyalji, artralji

Yaygın olmayan: Tetani, kas spazmları, hipertoni

Böbrek ve idrar hastalıkları

Yaygın olmayan: Böbrek ağrısı, vezikal tenesmus, idrar bozukluğu, dizüri, idrar yolu hastalıkları

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Ağrı, pireksi, artmış vücut sıcaklığı, ateş hissi, asteni, kırıklık, titreme, bitkinlik, yorgunluk, susama, enjeksiyon yeri reaksiyonu (infüzyon yeri eritemi, infüzyon yeri ağrısı, infüzyon yeri flebit)

* Hayatı tehdit edici ve/veya ölümlle sonuçlanan vakalar bildirilmidir.

İloprost özellikle koroner arter hastalıkları olan hastalarda anjina pektorisi hareketine geçirebilir.

Trombosit agregasyonu inhibitörleri, heparin veya kumarin tipinde antikoagülanlarla beraber verildiğinde hastalarda kanama riski artmaktadır.

Üşheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası üşheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık meslek mensuplarının herhangi bir üşheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz a rımı ve tedavisi

Semptomlar

Ba a rısı, belirgin kızarıklık, bulantı, kusma ve diyarenin yanı sıra hipotansif reaksiyon da beklenebilir. Kan basıncı artışı, bradikardi veya ta ikardi ve ekstremitelerde ya da sırt a rısı olasıdır.

Tedavi

Spesifik antidotu yoktur. İnfüzyonun kesilmesi, monitorizasyon ve semptomatik önlemler önerilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoteraptik grup: Trombosit agregasyon inhibitörleri (heparin hariç)

ATC kodu: B01AC11

İloprost bir prostasiklin (PGI₂) analogudur.

Aşağıdaki farmakolojik etkiler gözlenmiştir:

- Trombosit agregasyonunun, adhezyonunun ve salıverilme reaksiyonunun inhibisyonu
- Arteriol ve venüllerin dilatasyonu
- Kapiller dansitede artışı ve mikrosirkülasyonda serotonin ya da histamin gibi mediatörlerin neden olduğu vasküler permeabilite artışı
- Endojen fibrinolitik potansiyelin stimülasyonu
- Endotel hasarından sonra lökosit adezyonunun inhibisyonu ve hasarlı dokuya lökosit birikimi gibi antiinflamatuvar etkiler ve tümör nekrotize edici faktör salımının azalması.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

İntravenöz uygulandıktan sonra geçerli değildir.

Dağılım:

İntravenöz infüzyon başladıktan 10-20 dakika gibi kısa bir süre sonra kararlı plazma düzeylerine ulaşır. Kararlı plazma seviyeleri infüzyon hızıyla doğru orantılıdır. 3 ng/kg/dk infüzyon hızıyla yaklaşık 135±24 pg/ml plazma konsantrasyonu elde edilir. İnfüzyonun sona erdirilmesinden sonra yüksek metabolizma hızı nedeniyle iloprost plazma konsantrasyonu hızla düşer.

Plazmadaki metabolik madde klerensi yaklaşık 20 ± 5 ml/kg/dk'dır. Plazma yarı ömrü 0,5 saattir, bunun sonucu olarak infüzyonun sona ermesinden hemen 2 saat sonra madde düzeyi denge konsantrasyonunun % 10'unun altına düşer.

Yüksek oranda iloprost, kan plazma albuminine (proteine bağlanım: %60) bağlandıktan sonra yalnızca çok düşük iloprost konsantrasyonları elde edilmiştir, plazma proteinine bağlanma düzeyinde diğer ilaçlarla etkileşim olması imkansızdır. İloprost tedavisinin diğer ilaçların biyotransformasyonuna etki etmesi de, metabolik yollar ve düşük mutlak doz yüzünden benzer şekilde son derece düşük bir ihtimaldir.

Biyotransformasyon:

Iloprost, esas olarak, karboksil yan zincirinin, -oksidasyonu ile metabolize olur. Iloprost metabolitlerine dönüerek elimine olur. Değişmeyen hiçbir madde atılmamıştır. Ana metabolit tetranor iloprosttur, idrarda serbest olarak ve 4 diasteroizomerine konjuge halde bulunur. Tetranor iloprost hayvan çalışmaları gösterildiği gibi farmakolojik olarak inaktiftir. *n vitro* çalışmaları, iloprost i.v. uygulaması ya da inhalasyonundan sonra akciğerlerde metabolizmasının benzer olduğunu göstermiştir.

Eliminasyon:

Normal renal ve hepatic fonksiyonu olan kişilerde, i.v. infüzyondan sonra iloprostun atılımı yarı ömürleri yaklaşık 3 ve 5 saat ve 15 ve 30 dakika olan 2 fazda gerçekleşir. Total iloprost klerensi 20 ml/kg/dk'dır. Bu durum, iloprost metabolizmasına ekstrahepatik katkısı gösterir. ³H iloprost kullanan sağlıklı kişilerde kütle denge çalışması gerçekleştirilmiştir. İntravenöz uygulamayı takiben, toplam radyoaktivite geri kazanımı %81 olup, idrarda ve feçes de ise sırasıyla %68 ve %12'dir. Metabolitler plazmadan ve idrardan 2 fazlı olarak elimine olmaktadır ve plazmada yarılanma ömrü 2-5 saat, idrarda ise 2-18 saat olarak hesaplanmıştır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

Iloprostun i.v. infüzyonu ile yapılan bir çalışmada, aralıklı diyalize giren son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda (ortalama 5 ± 2 ml/dk/kg) diyalize girmeyen böbrek yetmezliği olan hastalara göre (ortalama 18 ± 2 ml/dk/kg) anlamlı olarak daha düşük klerensin olduğu gözlemlenmiştir.

Karaciğer yetmezliği:

Iloprost başlıca karaciğer tarafından metabolize edildiğinden, hepatic fonksiyonda değişiklik ilacın plazma seviyelerini etkilemektedir. Bir i.v. çalışmada, sonuçlar karaciğer sirozu olan 8 hastadan alınmıştır. Ortalama klerens 10 ml/dk/kg olarak tahmin edilmiştir.

Yaş ve cinsiyet:

Iloprostun farmakokinetiği, yaş ve cinsiyete bağlı değildir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri:

Preklinik veriler, insanlarda süregelen çalışmalardan hareketle, güvenlilik farmakolojisi, tekrarlayan doz toksisitesi, genotoksikite, karsinojenik potansiyel için spesifik bir tehlikeye işaret etmemektedir.

Preklinik etkiler, insanlarda kullanılan en yüksek dozun yeterince üstündeki dozlara maruz kalındığında gözlemlenmiştir. Bu da klinik kullanım ile az ilişkilidir.

Sistemik toksisite

Akut toksisite çalışmaları, iloprost terapötik i.v. dozunun 2 katı büyüklüğündeki tekli i.v. ve oral dozların ciddi intoksikasyon veya ölüme (intravenöz) sonuçlanabileceği gösterilmiştir. Iloprostun yüksek farmakolojik gücü ve terapötik amaçlar için mutlak dozu akut toksisite çalışmaları değerlendirilirken, insanda akut yan etki riski oluşturmadığına işaret eden sonuçlar alınmıştır. Bir prostatiklinden beklenebileceği gibi iloprost hemodinamik etkiler (vazodilatasyon, ciltte kızamıklar, hipotansiyon, trombosit fonksiyonlarının

inhibisyonu, solunum rahatsızlığı ve apati, yürüyüş bozukluğu ve postüral değişiklikler gibi genel intoksikasyon belirtileri ortaya çıkarır.

İntravenöz infüzyonla tekrarlayan devamlı sistemik toksisite çalışmaları, 14 ng/kg/dak'da kan basıncında hafif bir düşüme meydana gelmiştir, sadece çok yüksek dozlarda ciddi istenmeyen etkiler (hipotansiyon, solunum fonksiyonunda rahatsızlık) olmuştur.

26 haftadan fazla tekrarlanan i.v./sc infüzyon ile kemirgenlerde/kemirgen olmayanlarda, insanda terapötik dozu 14 ila 47 kez ağız dozlarında (plazma kan düzeyleri baz alınarak) organ toksisitesine yol açmamıştır. Sadece beklenen farmakolojik etkiler olan hipotansiyon, ciltte kırmızılıklar, dispne, barsak motilitesinde artma gözlenmiştir.

Genotoksik potansiyel, tümörjenisite

In vitro ve *in vivo* çalışmalarda mutajenik potansiyel için kanıt oluşturacak genotoksik etki bulunmamıştır.

Tümörjenisite çalışmaları iloprostun sıçan ve farede tümörjenik potansiyeli gözlenmemiştir.

Üreme toksikolojisi

Sıçanlarda yapılan embriyo ve fetotoksisite çalışmaları iloprostun devamlı olarak i.v. uygulaması dozdan bağımsız olarak bazı köpek yavrularında ön pençelerde tek parmak anomalilerine yol açmıştır.

Bu değişiklikler gerçek teratojenik etkiler sayılmasa da, büyük olasılıkla iloprostun fetoplantal üniteye neden olduğu hemodinamik değişiklikler sonucunda büyümenin gerilemesiyle ilişkilidir.

Postnatal gelişim esnasında büyümedeki yavaşlamanın büyük oranda reversibl olduğu düşünülmektedir. Tavşan ve maymunlarda gerçekleştirilen karlı embriyotoksisite çalışmaları insan dozunu defalarca ağız düzeyinde fazla dozlarda bile bu tip bir parmak anomalisi veya kaba-yapısal anomali gözlenmemiştir.

Sıçanlarda çok düşük düzeyde iloprostun süte geçi gözlemlenmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Trometamol
Etil Alkol %96 (h/h)
Sodyum klorür
Hidroklorik asit, 1N
Enjeksiyon için su

6.2. Geçimsizlikler

“4.2 Pozoloji ve uygulama şekli” bölümünde tanımlananların haricindeki tıbbi ürünlerle ilgili veri yoktur.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25 °C altındaki oda sıcaklı ında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteli i ve içeri i

Tek dozluk cam ampul: 0,02 mg iloprost içeren 1 mL'lik mavi OPC'li halkalı effaf Tip I cam ampul.

LOTEMOL, her biri 1 ml çözelti içeren 5 ampul ve 1 ampul olarak kullanıma sunulmu tur.

6.6. Be eri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve di er özel önlemler

Kullanılmamı olan ürünler ya da atık materyaller, “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeli i” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeli i”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAH B

KOÇAK FARMA İlaç ve Kimya Sanayi A. .

Mahmutbey Mah. Ku u Sok. No:18

Ba cılar / STANBUL

Tel. : 0212 410 39 50

Faks : 0212 447 61 65

8. RUHSAT NUMARASI

2016/580

9. İLK RUHSAT TAR İH /RUHSAT YEN İLEME TAR İH

İlk ruhsat tarihi: 04.08.2016

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YEN İLENME TAR İH