

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА****1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Pomedin 20  
Иломедин 20

**2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

1 ml воден разтвор съдържа активна съставка 0.027 mg Ilprost trometamol (еквивалентен на 0.020 mg Ilprost)  
2.5 ml воден разтвор съдържа 0.067 mg Ilprost trometamol (еквивалентен на 0.050 mg Ilprost)

**3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Концентрат за инфузионен разтвор: бистър, без частици.

**4. КЛИНИЧНИ ДАННИ****4.1 Показания**

Лечение на напреднал облитериращ тромбангит (Болест на Бюргер) с критична исхемия на крайниците в случаи, при които не е показана реваскуларизация.

Лечението на пациенти с тежко периферно артериално оклузивно заболяване (ПАОЗ), особено на такива с риск от ампутация и при които не е възможно провеждане на хирургична интервенция или ангиопластика.

Лечение на пациенти с тежък инвалидизиращ синдром на Рейно, който не се поддава на други видове терапия.

**4.2 Дозировка и начин на приложение**

Pomedin 20 трябва да се използва само под стриктно наблюдение в болница или в подходящо оборудвани поликлиники за амбулаторни пациенти.

Преди започване на лечението на жени трябва да се изключи бременност.

Pomedin 20 се прилага след разреждане под форма на интравенозна инфузия в продължение на 6 часа дневно, в периферна вена или с централен венозен катетър. Дозата се адаптира в зависимост от индивидуалната поносимост в порядъка от 0.5 до 2 mg Ilprost/kg телесно тегло/min.



Инфузионният разтвор трябва да се приготвя преди всяка инфузия, за да се осигури стерилността му.

В първите 2-3 дни се установяват индивидуално-поносимите дози. За тази цел лечението трябва да започне със скорост на инфузията 0.5 ng/kg/min в продължение на 30 минути. След това дозата може да се увеличи в интервали от около 30 минути с по 0.5 ng/kg/min до 2.0 ng/kg/min. Точната скорост на инфузия трябва да се изчисли на базата на телесното тегло, така че инфузията да бъде в порядъка на 0.5 до 2.0 ng/kg/min (виж таблицата по-долу за употреба на инфузионна помпа или на автоматичен перфузор).

В зависимост от появата на нежелани реакции като главоболие и гадене или нежелано спадане на кръвното налягане, скоростта на инфузията трябва да се намали докато се намери поносимата доза. Ако нежеланите реакции са тежки, инфузията трябва да се прекъсне. След това лечението трябва да продължи – обикновено 4 седмици – с установената в първите 2-3 дни поносима доза.

Кръвното налягане и пулса трябва да се измерват преди започване на инфузията и след всяко увеличение на дозата.

- Скорост на инфузията [ml/h] за различни дози при употреба на инфузионна помпа

Обикновено готовият за употреба инфузионен разтвор се влива интравенозно с помощта на инфузионна помпа (напр. Infusomat). За тази цел съдържанието на 1 ампула от 2,5 ml (50 µg) Pomedin 20 се разрежда със стерилен физиологичен разтвор или 5% разтвор на глюкоза до краен обем за вливане от 250 ml, а съдържанието на ампула от 1ml Pomedin 20 (20 µg) се разрежда със стерилен физиологичен разтвор или 5% разтвор на глюкоза до краен обем за вливане 100 ml. Съдържанието на ампулата и на разтворителя трябва да се смеси добре. При концентрация на Pomedin 20 от 0.2 µg/ml необходимата скорост на инфузия трябва да се определи по дадената по-долу схема, за да се получи доза от порядъка на 0.5-2.0 ng/kg/min.

(За да зададете скоростта на инфузията при желаната доза в ng/kg/min, моля използвайте стойността, която съответства на телесното тегло на пациента).

Телесно тегло [kg]	Доза [ng/kg/min]			
	0,5	1,0	1,5	2
	Скорост на инфузията [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

- Скорост на инфузията [ml/h] за различни дози при употреба на автоматичен перфузор

Може да се използва автоматичен перфузор за 50 ml спринцовка (напр. Perfusor). В този случай съдържанието на 1 ампула Pomedin 20 от 2.5 ml (50µg) се разрежда със стерилен физиологичен разтвор или 5% разтвор на глюкоза до краен обем от 25 ml, а съдържанието на ампула 1 ml Pomedin 20 (20 µg) се разрежда със стерилен физиологичен разтвор или 5% разтвор на глюкоза до краен обем от 10 ml. При концентрация на Pomedin 20 от 2 µg/ml необходимата скорост на инфузия трябва да се определи чрез посочената схема, за да се получи доза от порядъка на 0.5-2.0 ng/kg/min.

(За да зададете скоростта на инфузията при желаната доза в ng/kg/min, използвайте стойността, която съответства на телесното тегло на пациента.)

Телесно тегло [kg]	Доза [ng/kg/min]			
	0,5	1,0	1,5	2
Скорост на инфузията [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

Продължителността на лечението е до 4 седмици. Често при синдром на Рейно са достатъчни и по-кратки периоди на лечение (3 до 5 дни), за да се получи подобрене за няколко седмици.

Трябва да се има предвид, че при пациентите с бъбречна недостатъчност, изискваща диализа и при пациентите с чернодробна цироза, елиминирането на Prograf е намалено. При такива пациенти е наложително понижаване на дозата (напр. половината от препоръчаната доза).

Непрекъснатата инфузия в продължение на няколко дни не се препоръчва поради възможността от развитие на тахифилаксия, ефектите върху тромбоцитите и



възможността от “rebound” хиперагрегация на тромбоцитите в края на лечението, въпреки че не се съобщава за клинични усложнения, свързани с тези феномени.

### 4.3 Противопоказания

Бременност, кърмене, свръхчувствителност към Poprost.

Състояния, при които ефектите на Plomedin 20 върху тромбоцитите могат да увеличат риска от хеморагия (напр. активни пептични язви, травма, интракраниален кръвоизлив).

Тежко сърдечно коронарно заболяване или нестабилна стенокардия; инфаркт на миокарда в последните 6 седмици; остра или хронична застойна сърдечна недостатъчност (NYHA II-IV клас); аритмии, имащи отношение към прогнозата; съмнение за белодробен застои.

### 4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба

Не трябва да се отлага операцията при пациенти, нуждаещи се от неотложна ампутация (напр. при инфектирана гангрена).

Пациентите трябва да бъдат уведомени, че се налага да прекратят пушенето.

При пациентите с ниско кръвно налягане трябва да се внимава да не се развие допълнително хипотензия. Пациентите с тежки сърдечно-съдови заболявания трябва стриктно да бъдат наблюдавани.

Трябва да се има предвид възможността за ортостатична хипотензия при изправяне на пациента след края на инфузията.

Паравазалната инфузия на неразреден Plomedin 20 може да предизвика локални промени в мястото на инжектиране.

### 4.5 Лекарствени и други взаимодействия

При фармакологични опити Poprost показва адитивен ефект върху антихипертензивната активност на  $\beta$  - рецепторни блокери, калциеви антагонисти и вазодилататори и потенциращ ефект върху антихипертензивното действие на ACE инхибитори. Тези находки не са потвърдени при доброволци. Ако се получи значителна хипотензия, тя може да се коригира чрез понижаване на дозата на Poprost.

При опити с животни, съдоразширяващият ефект на Poprost намалява, когато животните предварително са третирани с глюкокортикоиди, а инхибиторният ефект върху агрегацията на тромбоцити не се променя. Значението на тази находка за употребата при човека все още не е проучено.



Тъй като Poprost инхибира функцията на тромбоцитите, употребата на хепарин или кумаринови антикоагуланти, които действат върху други хемостатични механизми, теоретично могат да повишат риска от кръвоизлив. Ако се получи кръвоизлив, инфузията с Pomedin 20 трябва да се прекрати.

Poprost действа адитивно или суперадитивно върху функцията на другите инхибитори на тромбоцитната агрегация (ацетилсалицилова киселина или други нестероидни противовъзпалителни средства, фосфодиестеразни инхибитори) и нитровазодилатори (напр. molsidomine).

#### **4.6 Бременност и кърмене**

Pomedin 20 не трябва да се прилага при бременни и кърмачки (виж раздел 4.3).

- **Бременност**

Няма достатъчно данни за употребата на Poprost при бременни жени. Предклиничните проучвания показват доказателства за токсичност върху фетуси при плъхове, но не и при зайци и маймуни ( виж раздел 5.3).

Тъй като потенциалния риск от терапевтичната употреба на Poprost при бременни не е известен, жени в детородна възраст трябва да използват ефективни контрацептивни методи по време на лечението.

- **Кърмене**

Не е известно дали Poprost преминава в кърмата при жени. Тъй като съвсем малко количество Poprost преминава в кърмата при плъхове, Poprost не следва да се прилага при кърмещи жени.

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Не се наблюдават.

#### **4.8 Нежелани реакции**

Фармакологичното действие на Poprost се проявява в много чести нежелани реакции като вазодилатация водеща до флъш (58.0%) или главоболие (68.8%) или гастроинтестинални симптоми (до 29,7%). Тези реакции е вероятно да се появят докато дозата се титрира в началото на лечението до намирането на най-подходящата доза за всеки пациент.

Въпреки това всички изброени нежелани реакции обикновено бързо изчезват с намаляването на дозата.



Друга група нежелани реакции е свързана с местните реакции в мястото на приложение. Например зачервяване и болка в мястото на инфузията или кожна вазодилатация, която може да се прояви с ивицовидна еритема над вената, в която се прилага инфузията.

Честотата на нежеланите реакции, изброени по-долу (много чести  $\geq 10\%$ , чести  $\geq 1\%$  -  $< 10\%$ , нечести  $\geq 0.1\%$  -  $< 1\%$ , редки  $\geq 0.01\%$  -  $< 0.1\%$ ) е базирана на обобщени данни.

В таблицата по долу нежелани реакции са изброени според ексцесивната им честота в група пациенти на Poprost (553 пациента) в сравнение с плацебо група (507 пациента) в контролирани клинични проучвания и действителни инциденти, базирани на кумулативна база данни от 3325 пациента, които са получили Poprost в контролирани или неконтролирани клинични проучвания или в compassionate use програма. Таблицата включва нежелани реакции при по-възрастни пациенти и с повече от едно заболяване, с периферно артериално оклузивно заболяване (PAOD) в неговите напреднали стадии III и IV и пациенти с облитериращ тромбангиит (TAO).

Нежелани реакции				
Система	много чести $\geq 10\%$	чести $\geq 1\%$ - $< 10\%$	нечести $\geq 0.1\%$ - $< 1\%$	редки $\geq 0.01\%$ - $< 0.1\%$
Метаболитни и нарушения в храненето		анорексия		
Нервна система и психиатрични нарушения		виене на свят, вертиго пара-, хипер-естезия, чувство на парене, изтръпване, чувство на пулсиране, безпокойство, възбуда, апатия, сънливост	тремор, безпокойство депресия, халюцинации, мигрена, синкоп, припадъци	
Очни нарушения			анормално, замъглено зрение, очно дразнене, очна болка	
Нарушения в ухото и лабиринта				вестибуларни нарушения
Сърдечни и съдови нарушения	главоболие, зачервяване	хипотензивна реакция, брадикардия	аритмия, екстрасистолия, мозъчно-съдови инциденти, исхемия, миокарден инфаркт, дълбока венозна тромбоза, пулмонарен емболизъм	
Дихателна система			астма	кашлица



Гастро-интестинални нарушения	гадене повръщане	диария, абдоминални оплаквания, болки	диспепсия, тенезми, констипация, оригване, дисфагия, хеморагична диария, ректално кървене, сухота в устата, променен вкус	проктит
Жлъчно-чернодробни нарушения			жълтеница	
Кожни нарушения	потене		сърбеж	
Мускуло-скелетни нарушения		болка в масетерите и челюстта, тризъм, миалгия, артралгия, слабост	тетания, мускулни крампи, повишен тонус	
Бъбречни и уринарни			бъбречна болка, урогенитални тенезми нарушения в уринирането, дизурия, заболявания на уринарния тракт	
Общи оплаквания и оплаквания от мястото на приложение		локализиран болки, нелокализиран болки, треска, повишена телесна температура, чувство на общо затопляне, физическо неразположение, тръпки, умора, жажда, реакции на мястото на инжектиране (зачервяване, болка, флебит)		

В допълнение нежелани реакции, проявяващи се с объркване, повишено кръвно налягане, тахикардия и алергични реакции. Докладвани са изолирани случаи на диспнея и при по-възрастни пациенти с напреднала атеросклероза или сърдечна недостатъчност са наблюдавани отделни случаи на белодробен оток. Porprost може да предизвика стенокардия, особено при пациенти с ИБС. Докладвани са също и хипотензивни реакции при ниски дози Porprost.

#### Пост-маркетингови данни

- Нервна система и психиатрични нарушения  
Много рядко: конвулсии

#### 4.9 Предозиране

- Симптоми на предозиране

Изразено зачервяване на лицето и силно главоболие, възможна е и болка в крайника или гърба. Вазо-вагална реакция с внезапна слабост, обилно



изпотяване, гадене, повръщане, коремни колики, диария. Понижение или повишение на кръвното налягане, брадикардия или тахикардия.

- Лечение на предозирането

Прекъсване на инфузията, симптоматични мерки.  
Не е известен специфичен антидот.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Porprost е простаглицлинов аналог. Наблюдават се следните фармакологични ефекти: инхибиране на агрегацията и адхезията на тромбоцити и инхибиране на реакцията на освобождаване на вазоактивни субстанции от тромбоцитите, разширение на артериоли и венули, увеличение на плътността на капилярите и намаление на увеличената съдова пропускливост в микроциркулацията: активиране на фибринолизата, инхибиране на адхезията и миграцията на левкоцити след лезия на ендотела и намалено освобождаване на кислородни свободни радикали.

Точният механизъм на действие не е известен.

### 5.2 Фармакокинетични свойства

- Разпределение

Равновесни плазмени концентрации се достигат 10-20 минути след началото на интравенозната инфузия. Равновесните плазмени концентрации са линейно свързани със скоростта на инфузията. Плазмени концентрации около  $135 \pm 24$  pg/ml се получават при скорост на инфузията 3 ng/kg/min. Плазмената концентрация на Porprost спада много бързо след края на инфузията, поради това, че се метаболизира бързо. Метаболитният клирънс на субстанцията от плазмата е около  $20 \pm 5$  ml/kg/min. Плазменият полуживот в терминалната диспозиционна фаза е 0.5 часа, в резултат на което нивото на субстанцията спада до по-малко от 10% от равновесната концентрация 2 часа след края на инфузията.

Не се очакват взаимодействия с други лекарства на ниво свързване с плазмени протеини поради това, че по-голямата част от Porprost е свързана с плазмения албумин (протеинно свързване 60%) и се достигат много ниски концентрации на Porprost. Слабо вероятен е ефект от терапията с Porprost върху биотрансформацията на други лекарства, поради пътищата на метаболизъм и ниската абсолютна доза.

- Метаболизъм и елиминиране

Porprost се метаболизира главно чрез  $\beta$ -окисление на карбоксилната странична верига. Не се елиминира в непроменен вид. Главният метаболит е тетранор-





илопрост, който се открива в урината в свободна и конюгирана форма в 4 диастереоизомери. Тетранор-илопрост не е активен фармакологично. 80% от метаболитите на Proprost се екскретират чрез бъбреците, а 20% чрез жлъчката. Метаболитите се елиминират от плазмата в урината в 2 фази с време на полуелиминиране около 2 и 5 часа (плазма) и 2 и 18 часа (урина).

- Характерни свойства при пациентите

Фармакокинетиката на Proprost не зависи от възрастта и пола на пациентите. Все пак при пациенти с чернодробна цироза и с хронично бъбречно заболяване, при което е необходима диализа, клирънсът на Proprost е намален 2-4 пъти.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

- Системна токсичност

Въз основа на изследванията, проведени с животни, рискът от остра токсичност при хора изглежда нисък, ако се вземе предвид абсолютната тотална доза, която се прилага на пациентите при терапевтичната употреба и максималното количество на съставката, което се съдържа в една ампула, още повече, че продуктът се прилага само в клинични условия.

В изследванията за системна токсичност с многократна (непрекъсната) венозна инфузия се наблюдава леко понижение на кръвното налягане при дози 14 ng/kg/min., а тежки нежелани реакции (хипотензия, нарушения на дихателната функция) се появяват само след екстремно високи дози (2 пъти по-големи от терапевтичната доза).

- Генотоксичен потенциал, туморогенност

В изследванията *in vivo* и *in vitro* за установяване на генотоксични ефекти не са открити никакви доказателства за мутагенен потенциал.

- Репродуктивна токсичност

При проучвания за ембрио- и фетотоксичност при плъхове, продължителната интравенозна инфузия на Proprost води до аномалии в единичните фаланги на предните лапи при някои от фетусите, без дозова зависимост. Тези изменения не се считат за истински тератогенни ефекти, но най-вероятно са свързани с индуцираното от Proprost забавяне на растежа в късната органогенеза, което се дължи на хемодинамични нарушения във фетоплацентарната единица. Може да се предположи, че това забавяне на растежа е до голяма степен обратимо по време на постнаталното развитие. В сравнителни проучвания за ембриотоксичност при зайци и маймуни не са наблюдавани такива аномалии на пръстите или други



значими аномалии дори след значително по-високи дозови нива, които превишават дозата при хора няколко пъти.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Trometanol  
Ethanol-96% /v/v/  
Sodium chloride  
Hydrochloride acid, 1N  
Water for injection.

### **6.2 Несъвместимости**

Не са известни.

### **6.3 Срок на годност**

5 години в търговска опаковка

### **6.4 Специални условия за съхранение**

Няма специални изисквания за съхранение.

### **6.5. Данни за опаковката**

Безцветни ампули с обем 1 ml и 3 ml от стъкло тип I, съдържащи 1 и 2.5 ml концентрат за инфузионен разтвор.

- Големина на опаковката, налична на българския пазар

По 5 ампули, съдържащи 1 ml концентрат за инфузионен разтвор.

### **6.6 Препоръки при употреба/боравене**

Pomedin 20 трябва да се използва само след разреждане.

Към готовия за употреба инфузионен разтвор не трябва да се прибавят други лекарствени продукти, поради възможността от взаимодействия.

Готовия за употреба инфузионен разтвор трябва да бъде приготвян всеки ден, за да се гарантира стерилността му.

- Боравене

Трябва да се избягва поглъщане и контакт с лигавиците.



При контакт с кожата Poprost може да предизвика дълготрайна, но безболезнена еритема. Поради това трябва да се вземат подходящи предпазни мерки, за да се избегне контакт с кожата. При такъв контакт, засегнатата област трябва веднага да се изплакне обилно с вода или физиологичен разтвор.

Съхранявайте правилно всички лекарства, на недостъпно за деца място.

#### **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Schering AG  
D 13342 Berlin  
Muellerstrasse 178  
Tel:49 30468 1 111  
Fax:49 30 468 16675

#### **8. ПРОИЗВОДИТЕЛ**

Schering AG  
D 13342 Berlin  
Muellerstrasse 178  
Tel:49 30468 1 111  
Fax:49 30 468 16675

#### **9. ДАТА НА ПОСЛЕДНА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА**

08.06.2004 г.

