

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ENDOPROST 0,1 mg/1ml concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di soluzione acquosa contengono 134 microgrammi di iloprost trometamolo (pari a 100 microgrammi di iloprost)

Eccipienti con effetti noti: etanolo, 96 % (v/v), cloruro di sodio
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione
Limpido, privo di particelle

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento della tromboangiite obliterante (Morbo di Bùrger) in stadio avanzato con ischemia critica degli arti quando non è indicato un intervento di rivascolarizzazione.

Trattamento del fenomeno di Raynaud secondario a sclerodermia.

Trattamento dell'ischemia arteriosa cronica grave degli arti inferiori, in pazienti a rischio di amputazione e quando non è indicato un intervento chirurgico o di angioplastica.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

ENDOPROST deve essere impiegato sotto stretto controllo medico presso strutture ospedaliere ed ambulatori adeguatamente attrezzati.

L'eventualità di una gravidanza in atto deve essere esclusa prima del trattamento di donne in età fertile.

ENDOPROST deve essere somministrato, dopo diluizione, come descritto nel paragrafo 6.6 "Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione", come infusione endovenosa per 6 ore al giorno, in una vena periferica o via catetere in una vena centrale.

La dose deve essere adattata sulla base della tollerabilità individuale del singolo paziente nell'ambito di un range di infusione compreso tra 0,5 e 2 ng di iloprost/kg/min per la durata di 6 ore giornaliere.

La soluzione per l'infusione deve essere preparata quotidianamente per garantirne la sterilità.

Il contenuto della fiala e il diluente devono essere miscelati accuratamente.

All'inizio dell'infusione e dopo ogni incremento di dose devono essere misurate la pressione arteriosa e la frequenza cardiaca.

Nei primi 2-3 giorni di trattamento deve essere ricercata la dose massima tollerata individualmente. A questo scopo l'infusione viene iniziata alla velocità di 0.5

ng/kg/min per 30 min.

Sono quindi possibili incrementi di ulteriori 0.5 ng/kg/min ogni 30 minuti fino ad un massimo di 2.0 ng/kg/min. L'esatta velocità di infusione deve essere calcolata sulla base del peso corporeo per effettuare un'infusione all'interno dell'intervallo tra 0.5 e 2.0 ng/kg/min (vedere tabelle sottostanti per l'uso con pompa di infusione o per l'uso con pompa a siringa).

Nell'eventualità dell'insorgenza di effetti collaterali quali cefalea, nausea o calo dei valori pressori, la velocità di infusione deve essere ridotta fino al raggiungimento della dose tollerata. Nel caso gli effetti collaterali fossero di entità elevata, l'infusione deve essere sospesa.

Dopo aver stabilito la dose individuale nei primi 2-3 giorni, questa sarà mantenuta per tutta la durata del ciclo terapeutico (solitamente per 4 settimane).

Vi sono due differenti diluizioni del contenuto di una fiala in base alla tecnica di infusione utilizzata. Una di queste diluizioni è 10 volte meno concentrata dell'altra (0.2 mcg/ml contro 2 mcg/ml) e può essere somministrata solo con una pompa di infusione (ad es. Infusomat). Al contrario la soluzione più concentrata viene somministrata con una pompa a siringa (ad es. Perfusor), per le istruzioni per l'uso e la manipolazione vedere paragrafo 6.6 "Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione".

Velocità di infusione (ml/ora) per dosi differenti utilizzando una pompa di infusione.

In generale, la soluzione per infusione pronta per l'uso viene infusa per via endovenosa per mezzo di una pompa di infusione (ad es. Infusomat). Per le istruzioni per la diluizione per l'uso con la pompa di infusione vedere paragrafo 6.6 "Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione".

Nel caso di una concentrazione di ENDOPROST di 0.2 mcg/ml, la velocità di infusione richiesta deve essere determinata secondo lo schema sottoriportato per ottenere una dose nel range compreso tra 0.5 e 2.0 ng/kg/min.

La seguente tabella può essere utilizzata per calcolare la velocità di infusione corrispondente al peso individuale del paziente e la dose che deve essere infusa. Identificare il peso effettivo del paziente, quindi regolare la velocità di infusione alla dose in ng/kg/min.

Peso corporeo (kg)	Dose (ng/kg/min)			
	0.5	1.0	1.5	2.0
	Velocità di infusione (ml/ora)			
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

Velocità di infusione (ml/ora) per dosi differenti per l'uso con pompa a siringa

Può essere utilizzata anche una pompa a siringa con siringa da 50 ml (ad es. Perfusor). Per le istruzioni per la diluizione per l'uso con una pompa a siringa vedere il paragrafo 6.6 "Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione".

Nel caso di una concentrazione di ENDOPROST di 2 mcg/ml, la velocità di infusione richiesta deve essere determinata secondo lo schema sottoriportato per ottenere una dose nel range compreso tra 0.5 e 2.0 ng/kg/min.

La seguente tabella può essere utilizzata per calcolare la velocità di infusione corrispondente al peso individuale del paziente e la dose che deve essere infusa. Identificare il peso effettivo del paziente, quindi regolare la velocità di infusione alla dose in ng/kg/min.

Peso corporeo (kg)	Dose (ng/kg/min)			
	0.5	1.0	1.5	2.0
	Velocità di infusione (ml/ora)			
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

La durata del trattamento non deve protrarsi oltre le 4 settimane.

La sicurezza e l'efficacia di un trattamento di durata superiore alle 4 settimane o di cicli di trattamento ripetuti non è stata accertata.

Periodi più brevi di trattamento (da 3 a 5 giorni) sono spesso sufficienti nel fenomeno di Raynaud per ottenere un miglioramento per diverse settimane.

L'infusione continua per più giorni è sconsigliabile a causa del possibile sviluppo di tachifilassi in relazione all'effetto sulle piastrine ed alla possibilità di una iperaggregabilità piastrinica "rebound" al termine del trattamento, sebbene non sia mai stata osservata alcuna complicazione clinica associata a questi fenomeni.

- Pazienti con insufficienza renale o epatica

Deve essere tenuto in considerazione che, nei pazienti con insufficienza renale sottoposti a dialisi ed in quelli con cirrosi epatica, l'eliminazione di iloprost è ridotta. In questi pazienti è necessaria una riduzione della dose (ad es. metà della dose consigliata).

Non c'è esperienza sull'uso di ENDOPROST nei bambini (vedere paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni di impiego").

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1.

- Gravidanza;
- Allattamento;
- Condizioni nelle quali gli effetti dell'iloprost sulle piastrine possono aumentare il rischio di emorragie (ad es. ulcera peptica in fase attiva, traumi, emorragia intracranica);
- Coronaropatie gravi o angina instabile;
- Infarto miocardico nei sei mesi precedenti;
- Insufficienza cardiaca congestizia acuta o cronica (NYHA II - IV);
- Aritmie gravi o rilevanti per la prognosi;
- Sospetto di congestione polmonare;

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Avvertenze speciali

Nei pazienti nei quali l'amputazione è richiesta d'urgenza (ad es. nella gangrena infetta) l'atto chirurgico non deve essere rimandato.

Ai pazienti deve essere fortemente raccomandato di non fumare.

Deve essere prestata particolare attenzione ai pazienti ipotensi onde evitare ulteriori cali pressori; i pazienti con malattie cardiache importanti devono essere accuratamente monitorati.

La possibilità di ipotensione ortostatica deve essere tenuta in considerazione nei casi in cui il paziente, al termine della somministrazione, passi dalla posizione supina a quella eretta.

Deve essere effettuata un'attenta valutazione del rischio-beneficio per i pazienti che abbiano avuto un evento cerebrovascolare (ad es. attacco ischemico transitorio, ictus) negli ultimi 3 mesi (vedere 4.3 "Controindicazioni": rischio di emorragie, ad es. emorragia intracranica).

Precauzioni di impiego

Attualmente sono disponibili solo dati sporadici sull'uso in bambini e adolescenti.

L'infusione in sede extravascolare della soluzione concentrata può causare alterazioni locali nella sede di iniezione.

Evitare la somministrazione orale ed il contatto con le mucose. In caso di contatto con la cute, ilprost può provocare un eritema indolore di lunga durata. Devono pertanto essere prese opportune precauzioni per evitare che il prodotto venga in contatto con la cute. Nell'eventualità che ciò si verifichi, la zona interessata deve essere lavata immediatamente con abbondante acqua o soluzione fisiologica.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè praticamente "senza sodio".

Questo medicinale contiene piccole quantità di etanolo (alcol) inferiori a 100 mg per dose.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Iloprost può aumentare l'attività antiipertensiva di beta-bloccanti, calcio-antagonisti, vasodilatatori e ACE-inibitori. Qualora si verificasse una significativa ipotensione, questa potrà essere corretta riducendo la dose di ilprost.

Poiché ilprost inibisce la funzione piastrinica, l'uso concomitante di anticoagulanti (come eparina, anticoagulanti cumarinosimili), o di altri inibitori dell'aggregazione piastrinica (come acido acetilsalicilico, altri farmaci antiinfiammatori non steroidei,

inibitori della fosfodiesterasi e nitro-vasodilatatori ad es. molsidomina), può aumentare il rischio di emorragia. In tal caso, la somministrazione di iloprost deve essere sospesa.

In volontari sani, il pretrattamento orale con acido acetilsalicilico fino a 300 mg al giorno per un periodo di 8 giorni non ha impatto sulla Clearance (mL/min/Kg) di iloprost.

In uno studio effettuato su animali, è risultato che iloprost può portare ad una riduzione della concentrazione plasmatica del t-PA allo stato stazionario (steady-state).

I risultati di studi condotti su pazienti dimostrano che le infusioni di iloprost non hanno effetti sulla farmacocinetica della digossina nei pazienti trattati con dosi orali multiple e che iloprost non ha impatto sulla farmacocinetica del t-PA co-somministrato. Negli studi effettuati sull'animale, l'effetto vasodilatatorio di iloprost è risultato ridotto a seguito di pretrattamento con glicocorticoidi, pur rimanendo invariata l'attività inibitoria sull'aggregazione piastrinica. Il significato di questa osservazione nell'impiego clinico non è ancora noto.

Anche se non sono stati effettuati studi clinici, gli studi in vitro per valutare il potenziale inibitorio di iloprost sull'attività degli enzimi del citocromo P450 hanno evidenziato che non ci si deve attendere un' inibizione rilevante da parte di iloprost sul metabolismo dei farmaci mediato da questi enzimi.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

ENDOPROST non deve essere somministrato in gravidanza o durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.3 "Controindicazioni").

- **Gravidanza**

Non vi sono dati adeguati sull'uso di iloprost nelle donne in gravidanza.

Gli studi preclinici hanno evidenziato fetotossicità nel ratto ma non nel coniglio e nella scimmia (vedere paragrafo 5.3 "Dati preclinici di sicurezza").

Poiché il rischio potenziale dell'uso terapeutico di iloprost in gravidanza non è noto, le donne in età fertile devono fare uso di metodi contraccettivi efficaci durante il trattamento.

- **Allattamento**

Non è noto se iloprost passi nel latte materno. Iloprost non deve essere somministrato a donne che allattano.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non pertinente.

4.8 Effetti indesiderati

Profilo di sicurezza complessivo

Il profilo di sicurezza complessivo di Endoprost si basa su dati provenienti dall'osservazione post registrativa e dati che vengono dall'analisi degli studi clinici.

Le incidenze grezze sono calcolate su di una banca dati che comprende complessivamente 3.325 pazienti che hanno ricevuto iloprost o negli studi clinici controllati o non controllati oppure in un programma di uso compassionevole relativo a pazienti in generale anziani e con più patologie associate e che presentano ischemia arteriosa cronica degli arti inferiori negli stadi avanzati III e IV ed, ancora, in

pazienti con tromboangiite obliterante, secondo quanto è riportato in dettaglio alla tabella 1.

Le reazioni avverse al farmaco più frequentemente osservate ($\geq 10\%$) nei pazienti che ricevono ilprost negli studi clinici sono cefalea, arrossamento cutaneo (vampate), nausea, vomito e iperidrosi.

E' probabile che questi effetti indesiderati si verifichino durante la titolazione della dose all'inizio del trattamento per individuare la miglior dose tollerabile per ciascun paziente. Tuttavia, tutti questi effetti collaterali scompaiono rapidamente riducendo la dose.

Complessivamente, le reazioni avverse al farmaco più gravi nei pazienti che ricevono ilprost sono accidente cerebrovascolare, infarto del miocardio, embolia polmonare, arresto cardiaco, convulsione, ipotensione, tachicardia, asma, angina pectoris, dispnea ed edema polmonare.

Un altro gruppo di effetti indesiderati è relativo alle reazioni locali nel sito d'infusione. Per esempio, possono comparire arrossamento e dolore nel sito d'infusione o una vasodilatazione cutanea che può portare all'evidenziarsi di eritema striato superficiale lungo il decorso della vena sede d'infusione.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse al farmaco osservate con Endoprost sono riportate nella tabella sotto secondo la classificazione sistemica organica (MedDRA 14.1). Il termine MedDRA più appropriato è usato per descrivere una certa reazione con i suoi sintomi e le relative condizioni. Le reazioni avverse al farmaco provenienti dagli studi clinici sono classificate secondo la loro frequenza, i gruppi di frequenza sono definiti secondo le seguenti convenzioni: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) e, raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 1: reazioni avverse al farmaco riportate negli studi clinici o durante l'osservazione post-registrativa in pazienti trattati con Endoprost

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Molto comune	Comune	Non comune	Raro
Patologie del sistema emolinfopoietico			Trombocitopenia	
Disturbi del sistema immunitario			Iipersensibilità	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Riduzione dell'appetito		
Disturbi psichiatrici		Apatia, Stato confusionale	Ansietà, Depressione, Allucinazioni	
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Capogiro/ Vertigini, Parestesia/	Convulsione*, Sincope, Tremore,	

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Molto comune	Comune	Non comune	Raro
		Sensazione di pulsazione/ Iperestesia/ Sensazione di bruciore, Irrequietezza, Agitazione, Sedazione, Sonnolenza	Emicrania	
Patologie dell'occhio			Vista offuscata, Irritazione oculare, Dolore oculare	
Patologie dell'orecchio e del labirinto				Patologie vestibolari
Patologie cardiache		Tachicardia*, Bradycardia, Angina pectoris*	Infarto del miocardio* Arresto cardiaco* Aritmia/ Extrasistole	
Patologie vascolari	Arrossamento	Ipotensione* Aumento della pressione sanguigna	Accidente cerebrovascolare*/ Ischemia cerebrale, Embolia polmonare* Trombosi venosa profonda	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Dispnea*	Asma* Edema polmonare*	Tosse
Patologie gastrointestinali	Nausea, Vomito	Diarrea, Disturbo addominale/ Dolore addominale	Diarrea emorragica, Emorragia rettale Dispepsia, Tenesmo rettale, Costipazione, Eruttazione, Disfagia, Secchezza delle	Proctite

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Molto comune	Comune	Non comune	Raro
			fauci, Disgeusia	
Patologie epatobiliari			Ittero	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Iperidrosi		Prurito	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Dolore alla mascella/Trisma/ Mialgia/ Artralgia	Tetania, Spasmi muscolari, Ipertonia	
Patologie renali e urinarie			Dolore renale, Tenesmo vescicale, Anormalità urinaria, Disuria, Patologie del tratto urinario	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Dolore, Piressia/ Aumento della temperatura corporea, Sensazione di calore, Astenia/ Malessere, Brividi, Affaticamento/ Stanchezza, Sete, Reazione nella sede d'infusione(eritema nella sede d'infusione, dolore nella sede d'infusione,		

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Molto comune	Comune	Non comune	Raro
		flebite nella sede d'infusione)		

* sono stati riportati casi fatali e/o pericolosi per la vita

Iloprost può causare angina pectoris, specialmente nei pazienti con disturbi coronarici.

Il rischio di emorragia è maggiore nei pazienti ai quali vengono somministrati in concomitanza inibitori dell'aggregazione piastrinica, eparina o anticoagulanti cumarinosimili.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione disponibile all'indirizzo: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>.

4.9 Sovradosaggio

• Sintomi

Ci si può attendere una reazione ipotensiva così come cefalea, arrossamento, nausea, vomito e diarrea. E' possibile un aumento della pressione sanguigna, bradicardia o tachicardia, dolore agli arti o alla schiena, pallore improvviso, sudorazione e dolori addominali crampiformi.

• Trattamento

Non è noto un antidoto specifico.

Si raccomanda l'interruzione della somministrazione di iloprost, monitoraggio e trattamento dei sintomi.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antiaggreganti piastrinici, esclusa l'eparina

Codice ATC: B01A C

Iloprost è un analogo sintetico della prostaciclina di cui sono state osservate le seguenti attività farmacologiche:

- inibizione dell'aggregazione, dell'adesione e della reazione di rilascio piastrinico
- dilatazione delle arteriole e delle venule
- aumento della densità capillare e riduzione della iperpermeabilità vascolare causata da mediatori come la serotonina o l'istamina a livello del microcircolo
- stimolazione del potenziale fibrinolitico endogeno

- effetti anti-infiammatori come inibizione dell'adesione dei leucociti dopo una lesione endoteliale o dell'accumulo dei leucociti nei tessuti lesi e riduzione del rilascio del fattore di necrosi tumorale.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

• Distribuzione

I livelli plasmatici di iloprost raggiungono lo steady-state già dopo 10-20 minuti dall'inizio dell'infusione endovenosa e seguono un andamento lineare in rapporto alla velocità di infusione. Ad una velocità di infusione di 3 ng/kg/min, corrisponde un livello plasmatico di 135 ± 24 pg/ml.

La veloce metabolizzazione di iloprost porta ad un rapido calo della sua concentrazione plasmatica subito dopo il termine dell'infusione. La "clearance" metabolica della sostanza dal plasma è di circa 20 ± 5 ml/kg/min.

L'emivita della fase terminale è di 0,5 ore, pertanto già dopo 2 ore dalla fine dell'infusione i livelli plasmatici della sostanza si riducono a meno del 10% della concentrazione all'equilibrio.

Interazioni con altri farmaci a livello di legame con le proteine plasmatiche appaiono improbabili poiché la maggior parte di iloprost è legata all'albumina plasmatica (legame proteico: 60%) ed inoltre per la bassa concentrazione raggiunta dalla sostanza.

E' altresì estremamente improbabile l'interferenza di iloprost sulla biotrasformazione di altri farmaci e ciò sia per le vie metaboliche seguite che per la bassa dose somministrata.

• Biotrasformazione

Iloprost viene ampiamente metabolizzato principalmente mediante beta-ossidazione della catena carbossilica laterale.

Non viene eliminata sostanza immodificata.

Il metabolita principale è il tetranoriloprost che si ritrova nelle urine sotto forma libera e coniugata in 4 diastereoisomeri. Il tetranoiloprost è farmacologicamente inattivo come dimostrato dagli esperimenti sugli animali. Gli studi in vitro suggeriscono che il metabolita di iloprost a livello polmonare sia simile sia dopo somministrazione endovenosa che dopo inalazione.

• Eliminazione

In soggetti con funzionalità renale ed epatica normali, l'eliminazione di iloprost a seguito d'infusione endovenosa è caratterizzata nella maggior parte dei casi da un profilo bifasico con emivite medie da 3 a 5 minuti e da 15 a 30 minuti. La clearance totale di iloprost è di circa 20 ml/kg/min, che depone a favore di un contributo extraepatico al metabolismo di iloprost.

Uno studio di bilancio di massa è stato condotto utilizzando ^3H -iloprost in soggetti sani. In seguito ad infusione endovenosa di 2 ng/kg/min per 4 ore, il recupero di radioattività totale è dell'81%, del 68% nelle urine e del 12% nelle feci. I metaboliti

sono eliminati dal plasma e con le urine in 2 fasi, per le quali sono state calcolate le emivite, rispettivamente di circa 2 e 5 ore (plasma) e di 2 e 18 ore (urine).

- Condizioni particolari

Disfunzione renale:

In uno studio con infusione endovenosa di iloprost, i pazienti con insufficienza renale all'ultimo stadio sottoposti a trattamento di dialisi intermittente hanno dimostrato una clearance (CL media = 5 ± 2 ml/min/kg) significativamente inferiore rispetto a quella osservata in pazienti con insufficienza renale non sottoposti a trattamento di dialisi intermittente (CL media = 18 ± 2 ml/min/kg).

Disfunzione epatica:

Poiché iloprost è ampiamente metabolizzato dal fegato, i livelli plasmatici del farmaco sono influenzati dalle variazioni della funzionalità epatica. In uno studio con somministrazione per via endovenosa, si sono raccolti i risultati su 8 pazienti affetti da cirrosi epatica. La clearance media di iloprost stimata è 10 ml/min/kg.

Età e sesso:

L'età e il sesso non hanno rilevanza clinica nella farmacocinetica di iloprost.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Sulla base degli studi nell'animale il rischio di fenomeni di tossicità acuta nell'uomo appare essere minimo, tenendo conto della dose assoluta totale somministrata nel corso della terapia e del quantitativo della sostanza contenuto nella fiala. Deve essere inoltre considerato che la somministrazione avviene solo in condizioni di accurata sorveglianza medica.

Gli studi di tossicità sistemica per somministrazioni ripetute (infusione endovenosa continua) hanno evidenziato lievi riduzioni della pressione arteriosa solo a dosi superiori a 14 ng/min e la comparsa di effetti indesiderabili gravi (ipotensione, disturbi della funzionalità respiratoria) solo a dosaggi estremamente elevati rispetto alla dose terapeutica (due ordini di grandezza superiori alla dose terapeutica).

Gli studi di genotossicità in vitro ed in vivo non hanno dimostrato alcun potenziale mutageno.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Trometamolo
etanolo, 96 % (v/v)
cloruro di sodio
acido cloridrico, 1N
acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Onde evitare la possibilità di interazioni nessun altro farmaco deve essere aggiunto alla soluzione per infusione pronta per l'uso.

6.3 Periodo di validità

4 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Fiala incolore da 1 ml, vetro classe I, contenente 1 ml di concentrato per soluzione per infusione.

- Confezione:
1 fiala contenente 1 ml di concentrato per soluzione per infusione

6.6 PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO E LA MANIPOLAZIONE.

- Istruzioni per l'uso
ENDOPROST deve essere usato solo dopo diluizione.
La soluzione per infusione pronta per l'uso deve essere preparata quotidianamente per garantirne la sterilità.
- Istruzioni per la diluizione
Il contenuto della fiala e il diluente devono essere miscelati accuratamente.

Diluizione di ENDOPROST per uso con una pompa d'infusione

A questo scopo, il contenuto di una fiala da 1 ml di ENDOPROST (cioè 100 µg) viene diluito con 500 ml di soluzione salina fisiologica sterile o di soluzione glucosata al 5%.

Diluizione di ENDOPROST per uso con una pompa a siringa

In questo caso, il contenuto di una fiala da 1 ml di ENDOPROST (cioè 100 µg) viene diluito con 50 ml di soluzione salina fisiologica sterile o di soluzione glucosata al 5%.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ITALFARMACO S.p.A. – Viale Fulvio Testi 330 -20126 Milano

Su licenza di Bayer Pharma AG – Berlino (Germania)

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

1 fiala da 1 ml/0,1 mg AIC n. 027184011

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

07.08.1992/19.08.2007

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ENDOPROST 0,05 mg/0,5 ml concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

0,5 ml di soluzione acquosa contengono 67 microgrammi di iloprost trometamolo (pari a 50 microgrammi di iloprost)

Eccipienti con effetti noti: etanolo, 96 % (v/v), cloruro di sodio

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione

Limpido, privo di particelle

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Tattamento della tromboangioite obliterante (Morbo di B rger) in stadio avanzato con ischemia critica degli arti quando non   indicato un intervento di rivascularizzazione.

Tattamento del fenomeno di Raynaud secondario a sclerodermia.

Tattamento dell'ischemia arteriosa cronica grave degli arti inferiori, in pazienti a rischio di amputazione e quando non   indicato un intervento chirurgico o di angioplastica.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

ENDOPROST deve essere impiegato sotto stretto controllo medico presso strutture ospedaliere ed ambulatori adeguatamente attrezzati.

L'eventualit  di una gravidanza in atto dovr  essere esclusa prima del trattamento di donne in et  fertile.

ENDOPROST deve essere somministrato, dopo diluizione, come descritto nel paragrafo 6.6 "Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione", come infusione endovenosa per 6 ore al giorno, in una vena periferica o via catetere in una vena centrale.

La dose deve essere adattata sulla base della tollerabilit  individuale del singolo paziente nell'ambito di un range di infusione compreso tra 0,5 e 2 ng di iloprost/kg/min per la durata di 6 ore giornaliere.

La soluzione per l'infusione deve essere preparata quotidianamente per garantirne la sterilit .

Il contenuto della fiala e il diluente devono essere miscelati accuratamente.

All'inizio dell'infusione e dopo ogni incremento di dose devono essere misurate la pressione arteriosa e la frequenza cardiaca.

Nei primi 2-3 giorni di trattamento deve essere ricercata la dose massima tollerata individualmente. A questo scopo l'infusione viene iniziata alla velocit  di 0.5 ng/kg/min per 30 min.

Sono quindi possibili incrementi di ulteriori 0.5 ng/kg/min ogni 30 minuti fino ad un massimo di 2.0 ng/kg/min. L'esatta velocit  di infusione deve essere calcolata sulla base

del peso corporeo per effettuare un'infusione all'interno dell'intervallo tra 0.5 e 2.0 ng/kg/min (vedere tabelle sottostanti per l'uso con pompa di infusione o per l'uso con pompa a siringa).

Nell'eventualità dell'insorgenza di effetti collaterali quali cefalea, nausea o calo dei valori pressori, la velocità di infusione deve essere ridotta fino al raggiungimento della dose tollerata. Nel caso gli effetti collaterali fossero di entità elevata, l'infusione deve essere sospesa.

Dopo aver stabilito la dose individuale nei primi 2-3 giorni, questa sarà mantenuta per tutta la durata del ciclo terapeutico (solitamente per 4 settimane).

Vi sono due differenti diluizioni del contenuto di una fiala in base alla tecnica di infusione utilizzata. Una di queste diluizioni è 10 volte meno concentrata dell'altra (0.2 mcg/ml contro 2 mcg/ml) e può essere somministrata solo con una pompa di infusione (ad es. Infusomat). Al contrario la soluzione più concentrata viene somministrata con una pompa a siringa (ad es. Infonde o Perfusor), per le istruzioni per l'uso e la manipolazione vedere paragrafo 6.6 "Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione".

Velocità di infusione (ml/ora) per dosi differenti utilizzando una pompa di infusione.

In generale, la soluzione per infusione pronta per l'uso viene infusa per via endovenosa per mezzo di una pompa di infusione (ad es. Infusomat). Per le istruzioni per la diluizione per l'uso con la pompa di infusione vedere paragrafo 6.6 "Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione".

Nel caso di una concentrazione di ENDOPROST di 0.2 mcg/ml, la velocità di infusione richiesta deve essere determinata secondo lo schema sottoriportato per ottenere una dose nel range compreso tra 0.5 e 2.0 ng/kg/min.

La seguente tabella può essere utilizzata per calcolare la velocità di infusione corrispondente al peso individuale del paziente e la dose che deve essere infusa. Identificare il peso effettivo del paziente, quindi regolare la velocità di infusione alla dose in ng/kg/min.

Peso corporeo (kg)	Dose (ng/kg/min)			
	0.5	1.0	1.5	2.0
	Velocità di infusione (ml/ora)			
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

Velocità di infusione (ml/ora) per dosi differenti per l'uso con pompa a siringa

Può essere utilizzata una pompa a siringa con siringa graduata fino a 25.5 ml (ad es. Infonde) o anche una pompa a siringa con siringa da 50 ml (ad es. Perfusor). Per le istruzioni per la diluizione per l'uso con una pompa a siringa vedere il paragrafo 6.6 "Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione".

Nel caso di una concentrazione di ENDOPROST di 2 mcg/ml, la velocità di infusione richiesta deve essere determinata secondo lo schema sottoriportato per ottenere una dose nel range compreso tra 0.5 e 2.0 ng/kg/min.

La seguente tabella può essere utilizzata per calcolare la velocità di infusione corrispondente al peso individuale del paziente e la dose che deve essere infusa. Identificare il peso effettivo del paziente, quindi regolare la velocità di infusione alla dose in ng/kg/min.

Peso corporeo (kg)	Dose (ng/kg/min)			
	0.5	1.0	1.5	2.0
	Velocità di infusione (ml/ora)			
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

La durata del trattamento non deve protrarsi oltre le 4 settimane.

La sicurezza e l'efficacia di un trattamento di durata superiore alle 4 settimane o di cicli di trattamento ripetuti non è stata accertata.

Periodi più brevi di trattamento (da 3 a 5 giorni) sono spesso sufficienti nel fenomeno di Raynaud per ottenere un miglioramento per diverse settimane.

L'infusione continua per più giorni è sconsigliabile a causa del possibile sviluppo di tachifilassi in relazione all'effetto sulle piastrine ed alla possibilità di una iperaggregabilità piastrinica "rebound" al termine del trattamento, sebbene non sia mai stata osservata alcuna complicazione clinica associata a questi fenomeni.

- **Pazienti con insufficienza renale o epatica**

Deve essere tenuto in considerazione che, nei pazienti con insufficienza renale sottoposti a dialisi ed in quelli con cirrosi epatica, l'eliminazione di iloprost è ridotta. In questi pazienti è necessaria una riduzione della dose (ad es. metà della dose consigliata).

Non c'è esperienza sull'uso di ENDOPROST nei bambini (vedere paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni di impiego").

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1.
- Gravidanza;
- Allattamento;
- Condizioni nelle quali gli effetti dell'iloprost sulle piastrine possono aumentare il rischio di emorragie (ad es. ulcera peptica in fase attiva, traumi, emorragia intracranica);
- Coronaropatie gravi o angina instabile;
- Infarto miocardico nei sei mesi precedenti;
- Insufficienza cardiaca congestizia acuta o cronica (NYHA II - IV);
- Aritmie gravi o rilevanti per la prognosi;
- Sospetto di congestione polmonare;

4.5 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Avvertenze speciali

Nei pazienti nei quali l'amputazione è richiesta d'urgenza (ad es. nella gangrena infetta) l'atto chirurgico non deve essere rimandato.

Ai pazienti deve essere fortemente raccomandato di non fumare.

Deve essere prestata particolare attenzione ai pazienti ipotensi onde evitare ulteriori cali pressori; i pazienti con malattie cardiache importanti devono essere accuratamente monitorati.

La possibilità di ipotensione ortostatica deve essere tenuta in considerazione nei casi in cui il paziente, al termine della somministrazione, passi dalla posizione supina a quella eretta.

Deve essere effettuata un'attenta valutazione del rischio-beneficio per i pazienti che abbiano avuto un evento cerebrovascolare (ad es. attacco ischemico transitorio, ictus) negli ultimi 3 mesi (vedere 4.3 "Controindicazioni": rischio di emorragie, ad es. emorragia intracranica).

Precauzioni di impiego

Attualmente sono disponibili solo dati sporadici sull'uso in bambini e adolescenti.

L'infusione in sede extravascolare della soluzione concentrata può causare alterazioni locali nella sede di iniezione.

Evitare la somministrazione orale ed il contatto con le mucose. In caso di contatto con la cute, iloprost può provocare un eritema indolore di lunga durata. Devono pertanto essere prese opportune precauzioni per evitare che il prodotto venga in contatto con la cute. Nell'eventualità che ciò si verifichi, la zona interessata deve essere lavata immediatamente con abbondante acqua o soluzione fisiologica.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè praticamente "senza sodio".

Questo medicinale contiene piccole quantità di etanolo (alcool) inferiori a 100 mg per dose.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Iloprost può aumentare l'attività antiipertensiva di beta-bloccanti, calcio-antagonisti, vasodilatatori e ACE-inibitori. Qualora si verificasse una significativa ipotensione, questa potrà essere corretta riducendo la dose di iloprost.

Poiché iloprost inibisce la funzione piastrinica, l'uso concomitante di anticoagulanti (come eparina, anticoagulanti cumarinosimili), o di altri inibitori dell'aggregazione piastrinica (come acido acetilsalicilico, altri farmaci antiinfiammatori non steroidei, inibitori della fosfodiesterasi e nitro-vasodilatatori ad es. molsidomina), può aumentare il rischio di emorragia. In tal caso, la somministrazione di iloprost deve essere sospesa.

In volontari sani, il pretrattamento orale con acido acetilsalicilico fino a 300 mg al giorno per un periodo di 8 giorni non ha impatto sulla Clearance (mL/min/Kg) di iloprost.

In uno studio effettuato su animali, è risultato che iloprost può portare ad una riduzione della concentrazione plasmatica del t-PA allo stato stazionario (steady-state).

I risultati di studi condotti su pazienti dimostrano che le infusioni di iloprost non hanno effetti sulla farmacocinetica della digossina nei pazienti trattati con dosi orali multiple e che iloprost non ha impatto sulla farmacocinetica del t-PA co-somministrato. Negli studi effettuati sull'animale, l'effetto vasodilatatorio di iloprost è risultato ridotto a seguito di pretrattamento con glicocorticoidi, pur rimanendo invariata l'attività inibitoria

sull'aggregazione piastrinica. Il significato di questa osservazione nell'impiego clinico non è ancora noto.

Anche se non sono stati effettuati studi clinici, gli studi in vitro per valutare il potenziale inibitorio di iloprost sull'attività degli enzimi del citocromo P450 hanno evidenziato che non ci si deve attendere un'inibizione rilevante da parte di iloprost sul metabolismo dei farmaci mediato da questi enzimi.

4.6 Gravidanza e allattamento

ENDOPROST non deve essere somministrato in gravidanza o durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.3 "Controindicazioni").

- **Gravidanza**

Non vi sono dati adeguati sull'uso di iloprost nelle donne in gravidanza.

Gli studi preclinici hanno evidenziato fetotossicità nel ratto ma non nel coniglio e nella scimmia (vedere paragrafo 5.3 "Dati preclinici di sicurezza").

Poiché il rischio potenziale dell'uso terapeutico di iloprost in gravidanza non è noto, le donne in età fertile devono fare uso di metodi contraccettivi efficaci durante il trattamento.

- **Allattamento**

Non è noto se iloprost passi nel latte materno. Iloprost non deve essere somministrato a donne che allattano.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non pertinente.

4.8 Effetti indesiderati

Profilo di sicurezza complessivo

Il profilo di sicurezza complessivo di Endoprost si basa su dati provenienti dall'osservazione post registrativa e dati che vengono dall'analisi degli studi clinici.

Le incidenze grezze sono calcolate su di una banca dati che comprende complessivamente 3.325 pazienti che hanno ricevuto iloprost o negli studi clinici controllati o non controllati oppure in un programma di uso compassionevole relativo a pazienti in generale anziani e con più patologie associate e che presentano ischemia arteriosa cronica degli arti inferiori negli stadi avanzati III e IV ed, ancora, in pazienti con tromboangiite obliterante, secondo quanto è riportato in dettaglio alla tabella 1.

Le reazioni avverse al farmaco più frequentemente osservate ($\geq 10\%$) nei pazienti che ricevono iloprost negli studi clinici sono cefalea, arrossamento cutaneo (vampate), nausea, vomito e iperidrosi.

E' probabile che questi effetti indesiderati si verifichino durante la titolazione della dose all'inizio del trattamento per individuare la miglior dose tollerabile per ciascun paziente. Tuttavia, tutti questi effetti collaterali scompaiono rapidamente riducendo la dose.

Complessivamente, le reazioni avverse al farmaco più gravi nei pazienti che ricevono iloprost sono accidente cerebrovascolare, infarto del miocardio, embolia polmonare, arresto cardiaco, convulsione, ipotensione, tachicardia, asma, angina pectoris, dispnea ed edema polmonare.

Un altro gruppo di effetti indesiderati è relativo alle reazioni locali nel sito d'infusione. Per esempio, possono comparire arrossamento e dolore nel sito d'infusione o una vasodilatazione cutanea che può portare all'evidenziarsi di eritema striato superficiale lungo il decorso della vena sede d'infusione.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse al farmaco osservate con Endoprost sono riportate nella tabella sotto secondo la classificazione sistemica organica (MedDRA 14.1). Il termine MedDRA più appropriato è usato per descrivere una certa reazione con i suoi sintomi e le relative condizioni. Le reazioni avverse al farmaco provenienti dagli studi clinici sono classificate secondo la loro frequenza, i gruppi di frequenza sono definiti secondo le seguenti convenzioni: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) e, raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 1: reazioni avverse al farmaco riportate negli studi clinici o durante l'osservazione post-registrativa in pazienti trattati con Endoprost

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Molto comune	Comune	Non comune	Raro
Patologie del sistema emolinfopoietico			Trombocitopenia	
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Riduzione dell'appetito		
Disturbi psichiatrici		Apatia, Stato confusionale	Ansietà, Depressione, Allucinazioni	
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Capogiro/ Vertigini, Parestesia/ Sensazione di pulsazione/ Iperestesia/ Sensazione di bruciore, Irrequietezza, Agitazione, Sedazione, Sonnolenza	Convulsione*, Sincope, Tremore, Emicrania	
Patologie dell'occhio			Vista offuscata, Irritazione oculare, Dolore oculare	
Patologie dell'orecchio e del labirinto				Patologie vestibolari
Patologie cardiache		Tachicardia*,	Infarto del	

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Molto comune	Comune	Non comune	Raro
		Bradycardia, Angina pectoris*	miocardio* Arresto cardiaco* Aritmia/ Extrasistole	
Patologie vascolari	Arrossamento	Ipotensione* Aumento della pressione sanguigna	Accidente cerebrovascolare */ Ischemia cerebrale, Embolia polmonare* Trombosi venosa profonda	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Dispnea*	Asma* Edema polmonare*	Tosse
Patologie gastrointestinali	Nausea, Vomito	Diarrea, Disturbo addominale/ Dolore addominale	Diarrea emorragica, Emorragia rettale Dispepsia, Tenesmo rettale, Costipazione, Eruttazione, Disfagia, Secchezza delle fauci, Disgeusia	Proctite
Patologie epatobiliari			Ittero	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Iperidrosi		Prurito	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Dolore alla mascella/Tris ma/ Mialgia/ Artralgia	Tetania, Spasmi muscolari, Ipertonia	
Patologie renali e urinarie			Dolore renale, Tenesmo vescicale, Anormalità urinaria,	

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Molto comune	Comune	Non comune	Raro
			Disuria, Patologie del tratto urinario	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Dolore, Piressia/ Aumento della temperatura corporea, Sensazione di calore, Astenia/ Malessere, Brividi, Affaticamento/ Stanchezza, Sete, Reazione nella sede d'infusione(eritema, nella sede d'infusione, dolore nella sede d'infusione, flebite nella sede d'infusione)		

* sono stati riportati casi fatali e/o pericolosi per la vita

Iloprost può causare angina pectoris, specialmente nei pazienti con disturbi coronarici.

Il rischio di emorragia è maggiore nei pazienti ai quali vengono somministrati in concomitanza inibitori dell'aggregazione piastrinica, eparina o anticoagulanti cumarinosimili.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione disponibile all'indirizzo: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>.

4.9 Sovradosaggio

- Sintomi

Ci si può attendere una reazione ipotensiva così come cefalea, arrossamento, nausea, vomito e diarrea. E' possibile un aumento della pressione sanguigna, bradicardia o tachicardia, dolore agli arti o alla schiena, pallore improvviso, sudorazione e dolori addominali crampiformi.

- Trattamento

Non è noto un antidoto specifico.

Si raccomanda l'interruzione della somministrazione di iloprost, monitoraggio e trattamento dei sintomi.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antiaggreganti piastrinici, esclusa l'eparina

Codice ATC: B01A C

Iloprost è un analogo sintetico della prostaciclina di cui sono state osservate le seguenti attività farmacologiche:

- inibizione dell'aggregazione, dell'adesione e della reazione di rilascio piastrinico
- dilatazione delle arteriole e delle venule
- aumento della densità capillare e riduzione della iperpermeabilità vascolare causata da mediatori come la serotonina o l'istamina a livello del microcircolo
- stimolazione del potenziale fibrinolitico endogeno
- effetti anti-infiammatori come inibizione dell'adesione dei leucociti dopo una lesione endoteliale o dell'accumulo dei leucociti nei tessuti lesi e riduzione del rilascio del fattore di necrosi tumorale.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

- Distribuzione

I livelli plasmatici di iloprost raggiungono lo steady-state già dopo 10-20 minuti dall'inizio dell'infusione endovenosa e seguono un andamento lineare in rapporto alla velocità di infusione. Ad una velocità di infusione di 3 ng/kg/min. corrisponde un livello plasmatico di 135 ± 24 pg/ml.

La veloce metabolizzazione di iloprost porta ad un rapido calo della sua concentrazione plasmatica subito dopo il termine dell'infusione. La "clearance" metabolica della sostanza dal plasma è di circa 20 ± 5 ml/kg/min.

L'emivita della fase terminale è di 0,5 ore, pertanto già dopo 2 ore dalla fine dell'infusione i livelli plasmatici della sostanza si riducono a meno del 10% della concentrazione all'equilibrio.

Interazioni con altri farmaci a livello di legame con le proteine plasmatiche appaiono improbabili poiché la maggior parte di iloprost è legata all'albumina plasmatica (legame proteico: 60%) ed inoltre per la bassa concentrazione raggiunta dalla sostanza.

E' altresì estremamente improbabile l'interferenza di iloprost sulla biotrasformazione di altri farmaci e ciò sia per le vie metaboliche seguite che per la bassa dose somministrata.

- Biotrasformazione

Iloprost viene ampiamente metabolizzato principalmente mediante beta-ossidazione della catena carbossilica laterale.

Non viene eliminata sostanza immodificata.

Il metabolita principale è il tetranoriloprost che si ritrova nelle urine sotto forma libera e coniugata in 4 diastereoisomeri. Il tetranoiloprost è farmacologicamente inattivo come dimostrato dagli esperimenti sugli animali. Gli studi in vitro suggeriscono che il metabolita di iloprost a livello polmonare sia simile sia dopo somministrazione endovenosa che dopo inalazione.

- **Eliminazione**

In soggetti con funzionalità renale ed epatica normali, l'eliminazione di iloprost a seguito d'infusione endovenosa è caratterizzata nella maggior parte dei casi da un profilo bifasico con emivite medie da 3 a 5 minuti e da 15 a 30 minuti. La clearance totale di iloprost è di circa 20 ml/kg/min, che depona a favore di un contributo extraepatico al metabolismo di iloprost.

Uno studio di bilancio di massa è stato condotto utilizzando ³H-iloprost in soggetti sani. In seguito ad infusione endovenosa di 2 ng/kg/min per 4 ore, il recupero di radioattività totale è dell'81%, del 68% nelle urine e del 12% nelle feci. I metaboliti sono eliminati dal plasma e con le urine in 2 fasi, per le quali sono state calcolate le emivite, rispettivamente di circa 2 e 5 ore (plasma) e di 2 e 18 ore (urine).

- **Condizioni particolari**

Disfunzione renale:

In uno studio con infusione endovenosa di iloprost, i pazienti con insufficienza renale all'ultimo stadio sottoposti a trattamento di dialisi intermittente hanno dimostrato una clearance (CL media = 5±2 ml/min/kg) significativamente inferiore rispetto a quella osservata in pazienti con insufficienza renale non sottoposti a trattamento di dialisi intermittente (CL media = 18±2 ml/min/kg).

Disfunzione epatica:

Poiché iloprost è ampiamente metabolizzato dal fegato, i livelli plasmatici del farmaco sono influenzati dalle variazioni della funzionalità epatica. In uno studio con somministrazione per via endovenosa, si sono raccolti i risultati su 8 pazienti affetti da cirrosi epatica. La clearance media di iloprost stimata è 10 ml/min/kg.

Età e sesso:

L'età e il sesso non hanno rilevanza clinica nella farmacocinetica di iloprost.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Sulla base degli studi nell'animale il rischio di fenomeni di tossicità acuta nell'uomo appare essere minimo, tenendo conto della dose assoluta totale somministrata nel corso della terapia e del quantitativo della sostanza contenuto nella fiala. Deve essere inoltre considerato che la somministrazione avviene solo in condizioni di accurata sorveglianza medica.

Gli studi di tossicità sistemica per somministrazioni ripetute (infusione endovenosa continua) hanno evidenziato lievi riduzioni della pressione arteriosa solo a dosi superiori a 14 ng/min e la comparsa di effetti indesiderabili gravi (ipotensione, disturbi della funzionalità respiratoria) solo a dosaggi estremamente elevati rispetto alla dose terapeutica (due ordini di grandezza superiori alla dose terapeutica).

Gli studi di genotossicità in vitro ed in vivo non hanno dimostrato alcun potenziale mutageno.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Trometamolo
etanolo, 96 % (v/v)
cloruro di sodio
acido cloridrico, 1N
acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Onde evitare la possibilità di interazioni nessun altro farmaco deve essere aggiunto alla soluzione per infusione pronta per l'uso.

6.3 Periodo di validità

4 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Fiala incolore da 1 ml, vetro classe I, contenente 0.5 ml di concentrato per soluzione per infusione.

- Confezione:
1 fiala contenente 0.5 ml di concentrato per soluzione per infusione

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

- Istruzioni per l'uso
ENDOPROST deve essere usato solo dopo diluizione.
La soluzione per infusione pronta per l'uso deve essere preparata quotidianamente per garantirne la sterilità.

- Istruzioni per la diluizione
Il contenuto della fiala e il diluente devono essere miscelati accuratamente.

Diluizione di ENDOPROST per uso con una pompa d'infusione

A questo scopo, il contenuto di una fiala da 0.5 ml di ENDOPROST (cioè 50 µg) viene diluito con 250 ml di soluzione salina fisiologica sterile o di soluzione glucosata al 5%.

Diluizione di ENDOPROST per uso con una pompa a siringa

In questo caso, il contenuto di una fiala da 0.5 ml di ENDOPROST (cioè 50 µg) viene diluito con 25 ml di soluzione salina fisiologica sterile o di soluzione glucosata al 5%.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ITALFARMACO S.p.A. – Viale Fulvio Testi 330 -20126 Milano
Su licenza di Bayer Pharma AG– Berlino (Germania)

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

1 fiala da 0,5 ml/0,05 mg AIC n. 027184023

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

31.10.1994/19.08.2007

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Determinazione AIFA del

Agenzia Italiana del Farmaco