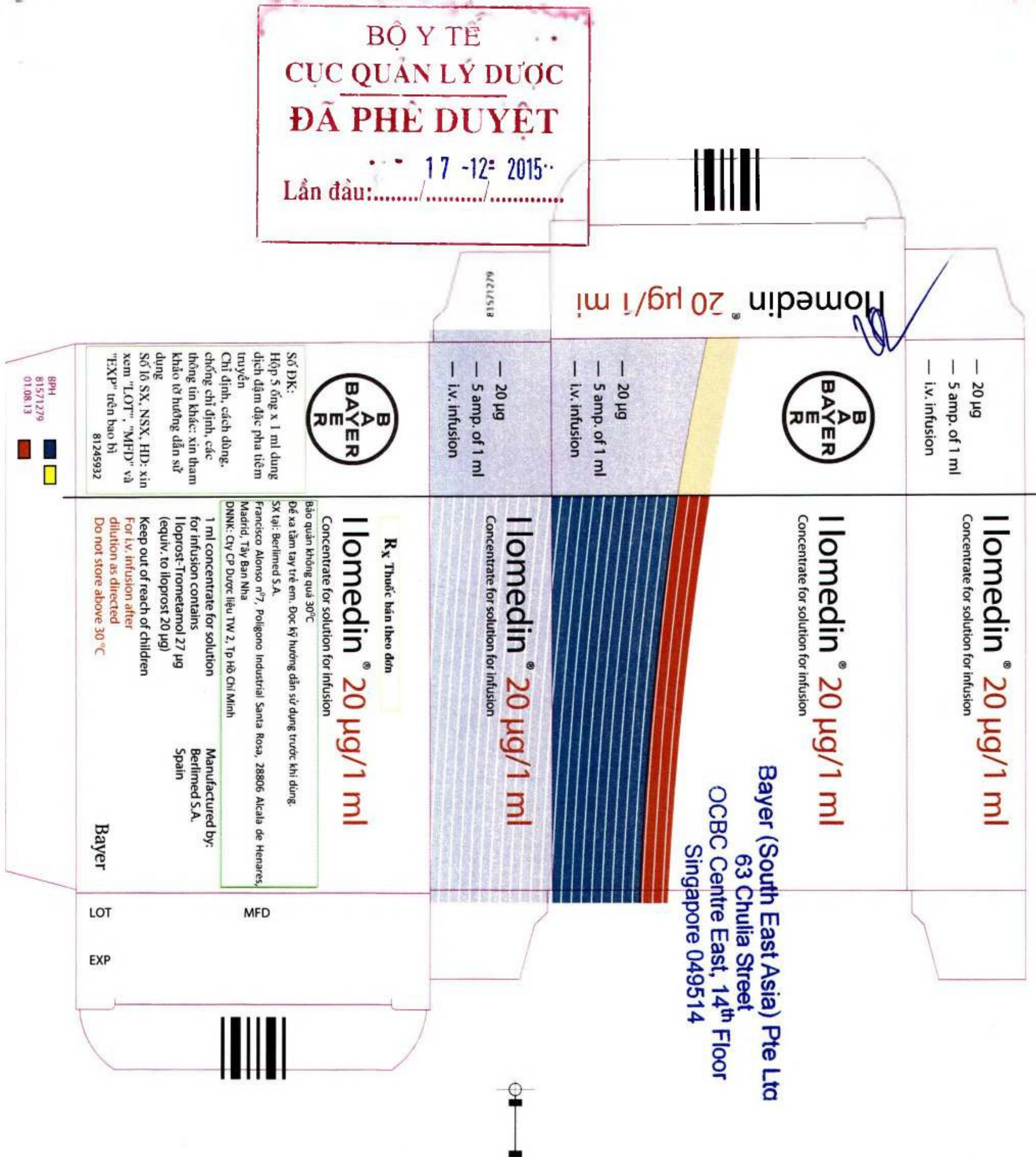


14/92
3.8.15



Diecut/outline is symbolic only! For technical design refer to the below mentioned PZ/pmdr!

Bayer Pharma AG - Packaging Technology Berlin

PZ/pmdr.:	1499B-4	Stoffnr./item-no:	81571279
Code-Nr./code-no.:	81	Mandant/client:	138 (Spanien/Spain)
Bezeichnung/name:	Ilomedin-20, 5 Amp 1 ml	Aufmachung/country:	RAP (ACF) BPH

Farbauszug/color separation:
 stanzform/diecutline schwarz/black PANT286C PANTWarmRedC **OVERLACQUER**
 alle Farben/all colors:
 stanzform/diecutline schwarz/black PANT286C PANTWarmRedC OVERLACQUER

Version vom/version from: **01.08.13 14:55:06** Gerd Freithofer genehmigt/approved: Datum/date:



Bayer (South East Asia) Pte Ltd
63 Chulia Street
OCBC Centre East, 14th Floor
Singapore 049514

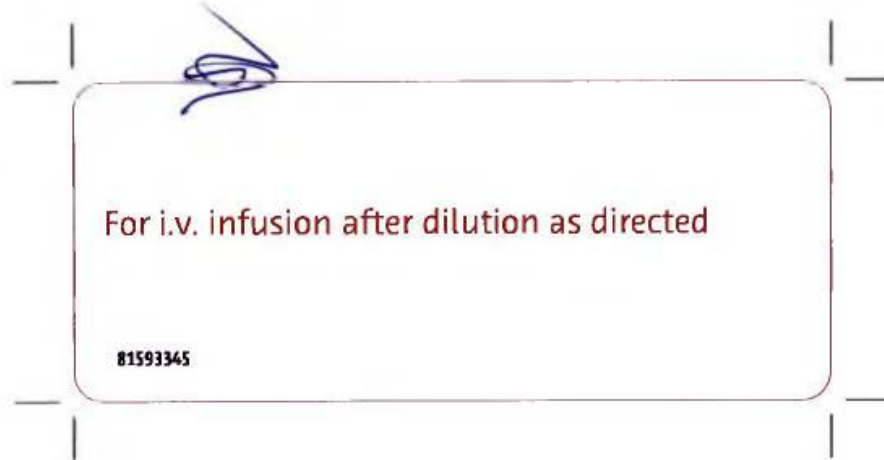
Diecut/outline is symbolic only! For technical design refer to the below mentioned PZ/pmdr!

Bayer Pharma AG - Packaging Technology Berlin

PZ/pmdr.:	2200B-4	Stoffnr./item-no:	81571287
Code-Nr./code-no.:		Mandant/client:	138 (Spanien/Spain)
Bezeichnung/name:	Ilomedin 1 ml	Aufmachung/country:	RAP BPH

Farbauszug/color separation:
stanzform/diecutline schwarz/black
alle Farben/all colors:
stanzform/diecutline schwarz/black

Version vom/version from:	Gerd Freithofer	genehmigt/approved:	Datum/date:
02.08.13 09:13:43	<small>Digital Unterschrift von Gerd Freithofer DN: o=Bayer Group, ou=SignCert, 0.9.2342.19200300.100.1.1=sgqc, cn=Gerd Freithofer Datum: 2013.08.02 09:15:00 +02:00</small>		



Bayer (South East Asia) Pte Ltd
63 Chulia Street
OCBC Centre East, 14th Floor
Singapore 049514

Diecut/outline is symbolic only! For technical design refer to the below mentioned PZ/pmdr!

Bayer Pharma AG - Packaging Technology Berlin

PZ/pmdr.:	2200B-4	Stoffnr./item-no:	81593345
Code-Nr./code-no.:		Mandant/client:	138 (Spanien/Spain)
Bezeichnung/name:	Ilomedin 0,5 ml	Aufmachung/country:	RAP BPH

Farbauszug/color separation:
stanzform/diecutline schwarz/black PAWARMREDC
alle Farben/all colors:
stanzform/diecutline schwarz/black PAWARMREDC

Version vom/version from:	Gerd Freithofer	genehmigt/approved:		Datum/date:	
22.07.13 11:42:40	<small>Digital unterschrieben von: Freithofer DN: cn=Bayer Group, ou=SignCert, o=Bayer AG, email=gerd.freithofer@bayer.com, c=DE</small>				

R_x Thuốc bán theo đơn



Ilomedin 20[®]

Dung dịch đậm đặc tiêm truyền tĩnh mạch sau khi pha loãng 20 µg/ml

Thành phần

Hoạt chất: 1 ml dung dịch Ilomedin 20 có chứa 27 microgram iloprost trometamol (tương đương với 20 microgram iloprost).

Tá dược: Trometamol, Ethanol 96% (v/v), Sodium chloride, Axit hydrochloric 1N, Nước cất pha tiêm

Mô tả sản phẩm

Dung dịch đậm đặc tiêm truyền tĩnh mạch sau khi pha loãng.

Dung dịch trong suốt, tinh khiết.

Chỉ định

- Ilomedin 20 được dùng để điều trị cho các bệnh nhân bị viêm mạch nghẽn tắc tiến triển (bệnh Buerger) chủ yếu là các mạch ở chi đối với các trường hợp không thể phẫu thuật tái tạo lại mạch.
- Điều trị cho các bệnh nhân mắc bệnh tắc động mạch ngoại vi (PAOD) nặng, đặc biệt đối với những bệnh nhân có nguy cơ bị cắt bỏ chi và đối với những bệnh nhân không thể phẫu thuật chỉnh hình.
- Điều trị cho các bệnh nhân mắc hội chứng Raynaud's nặng không đáp ứng với các liệu pháp điều trị khác.

Liều lượng và cách dùng

Chỉ sử dụng Ilomedin 20 dưới sự giám sát chặt chẽ tại bệnh viện hoặc ở các phòng điều trị ngoại trú có đầy đủ trang thiết bị cần thiết.

Ilomedin 20 được sử dụng sau khi đã pha loãng thành một dung dịch truyền tĩnh mạch được mô tả trong phần "Hướng dẫn sử dụng/bảo quản". Lượng dung dịch này thường được truyền trong thời gian ít nhất là 6h mỗi ngày qua tĩnh mạch ngoại biên hoặc đường tĩnh mạch trung tâm. Liều dùng được điều chỉnh tùy theo sự đáp ứng thuốc của mỗi cá nhân trong khoảng từ 0,5 đến 2,0 ng iloprost/kg trọng lượng cơ thể/ phút.

Nên pha chế dung dịch tiêm truyền hàng ngày để đảm bảo vô trùng.

Cần lắc kỹ dung dịch đã pha chế trong ống thuốc trước khi sử dụng.

Cần kiểm tra huyết áp và nhịp tim khi bắt đầu truyền dịch và sau mỗi lần tăng liều.

Trong 2, 3 ngày đầu, cần xác định liều đáp ứng thuốc của từng cá nhân. Để đạt được điều này, liều điều trị nên bắt đầu với tốc độ truyền đảm bảo cung cấp một liều lượng 0,5 ng/kg thể trọng/phút trong thời gian 30 phút. Sau đó liều dùng nên tăng lên mỗi lần là 0,5 ng/kg thể trọng/phút trong mỗi 30 phút cho đến mức liều 2,0 ng/kg thể trọng/phút. Tỷ lệ truyền chính xác sẽ được tính toán theo trọng lượng cơ thể trong khoảng từ 0,5 đến 2,0 ng/kg/ phút (xem bảng dưới đây áp dụng cho việc sử dụng máy truyền dịch hoặc sử dụng bơm tiêm điện).

Tùy thuộc vào sự xuất hiện của các tác dụng phụ như đau đầu, buồn nôn hoặc huyết áp giảm dưới mức cần thiết, liều dùng cần được giảm xuống cho đến khi xác định được liều đáp ứng. Nếu xuất hiện các tác dụng ngoại ý ở mức độ nặng, nên ngưng việc điều trị Ilomedin 20. Sau đó nên tiếp tục

điều trị ở liều thông thường trong vòng 4 tuần với liều dùng đáp ứng đã được xác định trong 2-3 ngày điều trị đầu tiên.

Tuỳ từng phương pháp tiêm truyền, có 2 cách để pha chế cho 1 ống Ilomedin 20. Một trong 2 cách đó là pha loãng dung dịch 10 lần so với ban đầu (0,2 µg/ml so với 2 µg/ml) và cách này có thể áp dụng trong trường hợp sử dụng máy truyền dịch (ví dụ Infusomat®). Trái lại nồng độ pha loãng cao hơn thường được dùng trong trường hợp sử dụng bơm tiêm điện (ví dụ Perfusor®), xem phần “Hướng dẫn sử dụng/bảo quản”.

• **Tốc độ truyền (ml/giờ) cho các liều khác nhau khi sử dụng máy truyền dịch:**

Nhìn chung, dung dịch truyền pha sẵn được truyền theo đường tĩnh mạch bằng máy truyền dịch (ví dụ Infusomat®). Để có được nồng độ cần thiết cho phương pháp dùng máy truyền dịch, xem chi tiết cách pha chế dung dịch trong phần “Hướng dẫn sử dụng/bảo quản”.

Trong trường hợp sử dụng dung dịch Ilomedin 20 có nồng độ 0,2 µg/ml, tốc độ truyền cần duy trì ở mức nêu trên để đạt tới nồng độ điều trị trong khoảng từ 0,5 – 2,0 ng/kg thể trọng/phút.

Có thể sử dụng các chỉ số trong bảng dưới đây để tính tốc độ truyền dịch dựa trên cân nặng của từng cá thể và liều tiêm truyền. Tính toán cân nặng chính xác của bệnh nhân sau đó xác định tốc độ truyền dịch để đạt được liều thuốc tính theo ng/kg thể trọng/phút.

Trọng lượng cơ thể (kg)	Liều dùng (ng/kg/phút)			
	0,5	1,0	1,5	2,0
	Tốc độ truyền (ml/giờ)			
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

• **Tốc độ truyền (ml/giờ) cho các liều khác nhau khi sử dụng bơm tiêm điện**

Có thể sử dụng bơm tiêm điện có ống tiêm là 50ml (ví dụ Perfusor®). Để có được nồng độ cần thiết cho phương pháp dùng bơm tiêm điện, xem chi tiết cách pha chế dung dịch trong phần “Hướng dẫn sử dụng/bảo quản”.

Trong trường hợp sử dụng dung dịch Ilomedin 20 có nồng độ 2 µg/ml, tốc độ truyền cần duy trì ở mức nêu trên để đạt tới nồng độ điều trị trong khoảng từ 0,5 – 2,0 ng/kg thể trọng/phút.

Có thể sử dụng các chỉ số trong bảng dưới đây để tính tốc độ truyền dịch dựa trên cân nặng của từng cá thể và liều tiêm truyền. Tính toán cân nặng chính xác của bệnh nhân sau đó xác định tốc độ truyền dịch để đạt được liều thuốc tính theo ng/kg thể trọng/phút.

Trọng lượng cơ thể (kg)	Liều dùng (ng/kg/phút)			
	0,5	1,0	1,5	2,0
	Tốc độ truyền (mL/giờ)			

uth E
3 Chu
entre
igapon

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

Thời gian điều trị kéo dài khoảng 4 tuần. Điều trị ngắn hơn (từ 3 đến 5 ngày) thường có hiệu quả đối với các bệnh nhân mắc hiện tượng Raynaud để đạt được sự cải thiện trong một vài tuần tiếp theo.

Không nên truyền thuốc liên tục trong nhiều ngày vì có thể xuất hiện sự sụt giảm nhanh chóng chức năng của tiểu cầu và dẫn đến phản ứng tăng khả năng kết dính tiểu cầu vào cuối giai đoạn điều trị, mặc dù không có báo cáo về các biến chứng liên quan đến các hiện tượng này.

Bệnh nhân suy chức năng gan hoặc chức năng thận

Cần ghi nhớ rằng đối với những bệnh nhân suy chức năng thận cần phải chạy thận nhân tạo và những bệnh nhân xơ gan, quá trình đào thải Iloprost bị giảm xuống. Trên những bệnh nhân này việc giảm liều điều trị (ví dụ có thể giảm 1/2 liều) là cần thiết.

Chống chỉ định

- Phụ nữ có thai
- Phụ nữ đang cho con bú
- Trong các trường hợp tác động của Ilomedin 20 tới tiểu cầu có thể làm tăng nguy cơ xuất huyết (ví dụ bệnh loét tiêu hóa đang hoạt động, chấn thương, xuất huyết nội sọ).
- Bệnh mạch vành nặng hoặc chứng đau thắt ngực không ổn định;
- Nhồi máu cơ tim trong vòng 6 tháng;
- Suy tim sung huyết cấp hoặc mãn tính (NYHA II-IV);
- Loạn nhịp tim nặng;
- Nghi ngờ nghẽn mạch phổi;
- Quá mẫn cảm đối với iloprost hoặc các thành phần khác của thuốc.

Cảnh báo và thận trọng

Thận trọng đặc biệt

Trong trường hợp khẩn cấp, phẫu thuật cắt bỏ chi cần phải được thực hiện ngay (ví dụ các bệnh nhân mắc chứng hoại thư).

Sự thải trừ Iloprost giảm ở những bệnh nhân suy gan, đối với bệnh nhân suy thận đòi hỏi sự thăm tách (xem phần "Liều lượng và cách dùng").

Đối với bệnh nhân huyết áp thấp, cần chăm sóc kỹ để tránh tình trạng giảm huyết áp và cần theo dõi chặt chẽ các bệnh nhân bị bệnh tim.

Hạ huyết áp khi đứng có thể xảy ra khi bệnh nhân đột ngột chuyển từ tư thế nằm sang tư thế đứng sau khi vừa kết thúc thời gian truyền thuốc.

Cần tiến hành đánh giá về ích lợi-nguy cơ trong điều trị đối với các bệnh nhân mắc các bệnh mạch máu não (ví dụ: chứng thiếu máu cục bộ thoáng qua, đột quỵ) trong 3 tháng gần nhất (xem phần "Chống chỉ định": nguy cơ xuất huyết, ví dụ xuất huyết nội sọ).

Cảnh báo đặc biệt

Hiện nay chỉ có một số báo cáo rải rác về việc sử dụng iloprost ở trẻ em và thiếu niên
Truyền Ilomedin 20 không pha loãng ngoài đường tĩnh mạch có thể dẫn đến những thay đổi tại
chỗ tiêm truyền

Không uống Ilomedin 20 và không để thuốc tiếp xúc với niêm mạc. Khi tiếp xúc với da, iloprost
có thể xuất hiện các ban đỏ không đau nhưng tồn tại lâu dài.

Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác

Iloprost có thể làm tăng tác dụng hạ huyết áp của các thuốc chẹn thụ thể Beta, thuốc chẹn kênh
Calcium, thuốc giãn mạch và thuốc ức chế men chuyển (ACEI).

Bởi vì iloprost hạn chế chức năng của tiểu cầu, việc sử dụng iloprost đồng thời với các thuốc
chống đông máu (như heparin, thuốc chống đông nhóm coumarin) và các chất ức chế kết tập tiểu
cầu khác (như axit acetylsalicylic, thuốc chống viêm không steroid, thuốc ức chế
Phosphodiesterase và thuốc giãn mạch nitro) có thể làm tăng nguy cơ gây chảy máu.

Khi điều trị dự phòng Acetylsalicylic acid theo đường uống với liều 300 mg mỗi ngày trong vòng
8 ngày không làm ảnh hưởng đến dược động học của iloprost. Kết quả của các nghiên cứu trên
lâm sàng cho thấy rằng truyền tĩnh mạch iloprost không tác động lên dược động học của Digoxin
khi sử dụng nhiều liều nhắc lại theo đường uống. Iloprost cũng không tác động lên dược động học
của t-PA khi chúng được sử dụng đồng thời.

Mặc dù chưa tiến hành các nghiên cứu trên lâm sàng nhưng các nghiên cứu trên in vitro về khả
năng ức chế hoạt động đối với enzyme Cytochrome P450 của iloprost cho thấy rằng iloprost
không gây ức chế đối với các thuốc chuyển hoá qua các enzyme này.

Sử dụng ở phụ nữ có thai và cho con bú

Phụ nữ có thai

Chưa có đầy đủ các dữ liệu về việc sử dụng iloprost cho phụ nữ có thai. Các nghiên cứu tiền lâm
sàng cho thấy thuốc có nguy cơ gây nhiễm độc bào thai ở chuột nhưng không thấy ở thỏ và khi
(xem phần “Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng”).

Vì nguy cơ trong việc điều trị bằng iloprost ở phụ nữ có thai hiện chưa được xác định rõ, phụ nữ ở
lứa tuổi sinh đẻ cần sử dụng các biện pháp tránh thai hiệu quả trong thời gian điều trị.

Phụ nữ đang cho con bú

Iloprost có trong sữa mẹ hay không chưa được xác định. Một lượng nhỏ iloprost bài tiết trong sữa
chuột, do đó không được sử dụng iloprost trong thời gian cho con bú.

Tác dụng trên khả năng lái xe và vận hành máy móc

Không có

Tác dụng không mong muốn

Tổng dữ liệu an toàn của Ilomedine được thu thập dựa trên các khảo sát sau tiếp thị và các thử
nghiệm lâm sàng. Tỷ lệ tác dụng phụ được đánh giá trên tổng số 3.325 bệnh nhân sử dụng Iloprost
trong các nghiên cứu lâm sàng có hoặc không có đối chứng hoặc được dùng thuốc thông qua
chương trình tài trợ cho người già và các bệnh nhân đa bệnh bao gồm bệnh tắc động mạch ngoại
biên (PAOD) giai đoạn tiến triển III và IV và các bệnh nhân mắc chứng viêm tắc mạch huyết khối
(TAO), phần chi tiết xem bảng 1.

Các phản ứng phụ thường gặp nhiều nhất ($\geq 10\%$) ở những bệnh nhân sử dụng Iloprost trong các
nghiệm lâm sàng bao gồm đau đầu, buồn nôn, nôn và tăng tiết mồ hôi. Các hiện tượng này

thường xuất hiện trong thời kỳ dò liều khi bắt đầu điều trị để tìm ra liều đáp ứng tốt nhất cho mỗi cá nhân. Tuy nhiên, các tác dụng phụ này thường mất đi khi giảm liều dùng.

Nhìn chung, các phản ứng phụ thường gặp ở bệnh nhân sử dụng Iloprost là tai biến mạch máu não, nhồi máu cơ tim, tắc mạch phổi, suy tim, co giật, hạ huyết áp, tim đập nhanh, hen suyễn, đau thắt ngực, khó thở và phù phổi.

Nhóm tác dụng phụ khác là các phản ứng tại chỗ truyền. Ví dụ, tại vị trí truyền có thể bị đỏ hoặc đau hoặc sự giãn tĩnh mạch trên da có thể tạo nên các sọc màu đỏ trên tĩnh mạch truyền.

Bảng liệt kê các phản ứng phụ

Các phản ứng phụ được ghi nhận khi sử dụng Ilomedin được thể hiện qua bảng sau và được phân loại dựa theo hệ cơ quan (trong MedDRA phiên bản số 14.1). Phần lớn thuật ngữ MedDRA được dùng để mô tả một phản ứng nhất định với các triệu chứng và tình trạng có liên quan. Các phản ứng phụ từ các nghiên cứu lâm sàng được phân loại dựa trên tần suất xuất hiện. Tần suất được định nghĩa như sau: rất thường gặp $\geq 1/10$, thường gặp $\geq 1/100$ đến $< 1/10$, ít gặp $\geq 1/1000$ đến $< 1/100$, hiếm gặp $\geq 1/10.000$ đến $< 1/1000$, rất hiếm gặp $< 1/10.000$ dựa trên các số liệu chung.

Bảng 1: Phản ứng phụ được báo cáo từ các nghiên cứu lâm sàng hoặc các nghiên cứu sau tiếp thị đối với bệnh nhân dùng Ilomedin

Hệ thống	Tác dụng phụ			
	Rất thường gặp	Thường gặp	Ít gặp	Hiếm gặp
Máu và hệ bạch huyết			Giảm tiểu cầu	
Rối loạn hệ miễn dịch			Tăng mẫn cảm	
Rối loạn chuyển hoá và dinh dưỡng		Giảm ngon miệng		
Rối loạn tâm thần		Lãnh đạm Lú lẫn	Lo lắng, trầm cảm, ảo giác	
Rối loạn hệ thần kinh	Đau đầu	Chóng mặt, choáng váng, cảm giác sai lạc, dễ xúc động mạnh, ù tai, cảm giác tim đập nhanh, bổi rối, lo âu, uể oải.	Co giật*, ngất Run, đau nửa đầu,	
Rối loạn thị lực			Nhìn không rõ, mắt sưng tấy, đau mắt	
Rối loạn thính giác và tai trong				Rối loạn tiền đình
Rối loạn tim		Tim đập nhanh* nhịp tim chậm Đau thắt ngực*	Nhồi máu cơ tim*, suy tim*, chứng loạn nhịp tim, ngoại tâm thu,	

Tác dụng phụ				
Hệ thống	Rất thường gặp	Thường gặp	Ít gặp	Hiếm gặp
Rối loạn hệ mạch	Cơn bốc hỏa	Hạ huyết áp*, tăng áp suất máu	Tai biến mạch máu não*/ thiếu máu não cục bộ, thuyên tắc phổi*, huyết khối tĩnh mạch sâu	(Handwritten mark)
Rối loạn hệ hô hấp		Chứng khó thở*	Hen phế quản*, phù phổi*	Ho
Rối loạn hệ tiêu hóa	Buồn nôn, Nôn	Tiêu chảy, khó chịu, đau bụng	Tiêu chảy, xuất huyết, Chảy máu trực tràng, chứng khó tiêu, mót rặn, chứng táo bón, ợ hơi, chứng nuốt khó, khô miệng,	Viêm trực tràng
Rối loạn hệ gan-mật			Vàng da	
Rối loạn da, biểu bì.	Tăng tiết mồ hôi		Ngứa	
Rối loạn cơ xương		Đau cơ hàm. Chứng cứng khớp hàm, chứng đau cơ, đau khớp, yếu khớp	Cơ cứng cơ, chuột rút, tăng trương lực	
Rối loạn thận và hệ bài tiết			Đau vùng thận, nhiễm trùng niệu dục, bài tiết có biểu hiện bất thường, chứng bí tiểu, các rối loạn ở đường tiết niệu.	
Toàn thân và các dấu hiệu khác		Đau, tăng thân nhiệt, cảm giác nóng, mệt mỏi, khát, phản ứng tại chỗ tiêm (phát ban đỏ, đau, viêm tĩnh mạch)		

*Các phản ứng đe dọa tính mạng hoặc tử vong đều được báo cáo
 Iloprost có thể gây nên cơn đau thắt ngực đặc biệt đối với các bệnh nhân bị bệnh tim. Tình trạng hạ huyết áp từng cơn xuất hiện khi dùng iloprost liều thấp cũng đã được báo cáo.

Nguy cơ chảy máu tăng lên đối với các bệnh nhân sử dụng đồng thời các chất ức chế kết tập tiểu cầu, heparin hoặc chất chống đông máu thuộc nhóm coumarin.

Số liệu từ các nghiên cứu hồi cứu

► Rối loạn hệ thần kinh và hiện tượng tâm thần

Rất hiếm gặp: triệu chứng co giật

Thông báo cho bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.

Quá liều và cách xử lý

Triệu chứng:

Phản ứng hạ huyết áp có thể xuất hiện kèm theo đau đầu, òng bưng, buồn nôn, nôn và tiêu chảy. Có thể có tăng huyết áp, nhịp tim chậm hoặc nhanh, đau lưng hoặc đau chân.

Điều trị:

Hiện chưa có thuốc giải độc đặc hiệu.

Ngừng sử dụng iloprost và tiến hành điều trị triệu chứng.

Đặc điểm dược lý học

Đặc điểm dược lực học

Nhóm điều trị theo dược lý: Ức chế sự kết dính tiểu cầu không phải Heparin.

Mã ATC: B01A C11

Iloprost là một tổng hợp tương tự prostacyclin. Các tác dụng dược lý học đã được nghiên cứu bao gồm:

- Hạn chế sự kết tập tiểu cầu, kết dính tiểu cầu và sự phóng thích của tiểu cầu;
- Giảm tiểu động mạch và tiểu tĩnh mạch;
- Tăng mật độ của các ống mao dẫn và làm giảm tính thấm thành mạch gây ra bởi các chất trung gian như serotonin hoặc histamine tại hệ thống vi tuần hoàn;
- Kích thích khả năng phân giải fibrin nội sinh;
- Tác dụng chống viêm thông qua việc ức chế sự kết dính của các tế bào bạch cầu sau khi gây thương tổn nội mạc, và sự kết tụ của các bạch cầu tại mô bị tổn thương và làm giảm quá trình giải phóng các yếu tố hoại tử của các khối u.

Đặc điểm dược động học

► Phân bố

Nồng độ ổn định của thuốc trong huyết thanh đạt được rất sớm, từ 10 đến 20 phút sau khi bắt đầu truyền. Nồng độ ổn định trong huyết thanh có quan hệ tuyến tính với tốc độ truyền. Nồng độ huyết thanh ở mức 135 ± 24 pg/ml đạt được khi truyền với tốc độ là 3 ng/kg/phút. Nồng độ của iloprost trong huyết thanh sẽ giảm rất nhanh sau khi kết thúc truyền vì tỷ lệ chuyển hoá cao. Sự thanh thải chất chuyển hoá ra khỏi huyết tương là 20 ± 5 ml/kg/phút. Thời gian bán huỷ của giai đoạn chuyển hoá cuối trong huyết thanh là 0,5 giờ; do đó tỷ lệ các chất chuyển hoá giảm xuống còn dưới 10% nồng độ đạt được ở trạng thái cân bằng chỉ 2 giờ sau khi kết thúc truyền thuốc.

Sự tương tác với các loại thuốc khác tại mức độ liên kết protein trong huyết tương là không chắc chắn bởi vì iloprost chủ yếu được gắn kết với albumin trong huyết tương (lượng gắn kết với protein: 60%) và nồng độ iloprost đạt được trong huyết tương là rất thấp. Ảnh hưởng của iloprost trên chuyển hoá sinh học của các thuốc khác hầu như không xảy ra do cách thức chuyển hoá và liều dùng rất thấp.

► Chuyển hoá

Iloprost chủ yếu được chuyển hoá thông qua quá trình oxi hoá β của một chuỗi carboxyl. Các chất không chuyển hoá sẽ không được bài tiết. Chất chuyển hoá chính là tetranor-iloprost, chất này được tìm thấy trong nước tiểu dưới dạng tự do và dạng tiếp hợp ở 4 sao kép đồng phân. Trong các

thử nghiệm trên động vật cho thấy tetranor-iloprost không có hoạt tính dược lý. Các nghiên cứu trên in vitro gợi ý rằng sự chuyển hoá của iloprost tại phổi cũng tương tự như sau khi tiêm truyền tĩnh mạch hoặc sau khi hít dung.

► **Thải trừ**

Đối với những cá thể có chức năng gan và thận bình thường, sự chuyển hoá của iloprost sau khi tiêm truyền tĩnh mạch, trong phần lớn các trường hợp trải qua 2 giai đoạn với thời gian bán huỷ trung bình là 3-5 phút và 15- 30 phút. Tổng lượng thanh thải của iloprost vào khoảng 20 ml/kg/phút, điều này cho thấy, các yếu tố ngoài gan tác động vào quá trình chuyển hoá của iloprost.

Nghiên cứu đánh giá mức độ cân bằng trên diện rộng đã được tiến hành với ³H-iloprost ở người khoẻ mạnh. Sau khi tiêm truyền tĩnh mạch, lượng thuốc có gắn phóng xạ được phục hồi là 81% trong đó lượng thuốc được phục hồi trong nước tiểu và trong phân tương ứng là 68% và 12%. Các chất chuyển hoá được đào thải khỏi huyết tương và nước tiểu thông qua 2 giai đoạn với thời gian bán huỷ tương ứng trong huyết tương là 2 giờ và 5 giờ; trong nước tiểu là 2 giờ và 18 giờ.

► **Trên một số trường hợp đặc biệt**

▷ **Suy chức năng thận:**

Trong một nghiên cứu sử dụng iloprost tiêm truyền tĩnh mạch đối với những bệnh nhân suy chức năng thận giai đoạn cuối phải tiến hành chạy thận nhân tạo cho thấy có sự giảm rõ rệt độ thanh thải của thận (độ thanh thải trung bình là 5 ± 2 ml/phút/kg thể trọng) so với những bệnh nhân có suy chức năng thận nhưng chưa phải chạy thận nhân tạo (độ thanh thải trung bình là 18 ± 2 ml/phút/kg thể trọng)

▷ **Suy chức năng gan:**

Vì iloprost được chuyển hoá chủ yếu tại gan, do vậy nồng độ của thuốc trong huyết tương cũng bị ảnh hưởng khi chức năng gan thay đổi. Trong một nghiên cứu sử dụng theo đường tiêm truyền tĩnh mạch, kết quả nghiên cứu trong số 8 bệnh nhân bị xơ gan cho thấy độ thanh thải trung bình đối với iloprost là vào khoảng 10 ml/phút/kg thể trọng.

▷ **Tuổi tác và giới tính:**

Tuổi tác và giới tính không làm ảnh hưởng đến những tác dụng dược động học của iloprost trên lâm sàng.

Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng

Các dữ liệu an toàn tiền lâm sàng cho thấy không có nguy cơ đặc biệt nào trên người trong các nghiên cứu thường quy về dược lý an toàn, liều độc nhắc lại, nguy cơ nhiễm độc gen và ung thư. Các tác động tiền lâm sàng đã được quan sát thấy chỉ khi tiếp xúc liều thuốc vượt quá liều tối đa cho phép khi sử dụng trên người, điều đó cho thấy rất ít khả năng gây độc của thuốc khi sử dụng trên lâm sàng.

► **Độc tính đối với hệ sinh sản**

Nghiên cứu về độc tính đối với phôi và thai trên chuột cho thấy việc truyền liên tục iloprost sẽ dẫn tới những bất thường xuất hiện trên các đốt của chân trước đối với một số bào thai mà không phụ thuộc vào liều dùng.

Những sự thay đổi này không phải là các yếu tố chính gây quái thai, nhưng hầu hết có liên quan đến iloprost và gây ra sự chậm phát triển trong việc hình thành các cơ quan về sau do các thay đổi về chức năng hình thành nhau thai. Có thể thấy rằng sự phát triển chậm làm thay đổi quá trình phát triển của trẻ nhỏ. So sánh với các nghiên cứu về nhiễm độc bào thai được tiến hành trên thỏ và khi cho thấy các dị tật bất thường này không xảy ra cũng như các bất thường trên toàn bộ cơ thể, ngay cả khi sử dụng liều thuốc cao hơn nhiều lần so với liều dùng cho người.

Tính tương kỵ

Hiện không có thông tin về tính tương kỵ ngoài những thuốc được liệt kê trong mục “Hướng dẫn sử dụng/bảo quản”.

Hạn dùng

4 năm kể từ ngày sản xuất.

Điều kiện bảo quản

Bảo quản không quá 30°C.

Quy cách đóng gói

Hộp chứa 5 ống, mỗi ống chứa 1 ml dung dịch tiêm truyền đậm đặc (5 x 1ml).

Hướng dẫn sử dụng/bảo quản

Chỉ sử dụng Ilomedin 20 sau khi đã pha loãng. Bởi vì có thể xảy ra tương tác thuốc, do vậy không nên pha các thuốc khác với dung dịch Ilomedin 20.

Nên pha chế dung dịch tiêm truyền hàng ngày để đảm bảo vô trùng.

Hướng dẫn cách pha loãng

Lắc kỹ dung dịch thuốc và dung dịch dùng để pha loãng trước khi pha dung dịch iloprost.

► Pha chế dung dịch Ilomedin 20 khi sử dụng máy truyền dịch:

1 mL dung dịch Ilomedin 20 (có chứa 20 µg iloprost) được pha loãng với dung dịch vô trùng là nước muối sinh lý hoặc với dung dịch đường glucose 5% cho đến khi đạt được lượng dung dịch cần thiết là 100ml.

► Pha chế dung dịch Ilomedin 20 dùng cho bơm tiêm điện

1 mL dung dịch Ilomedin 20 (có chứa 20 µg iloprost) được pha loãng với dung dịch vô trùng là nước muối sinh lý hoặc với dung dịch đường glucose 5% cho đến khi đạt được lượng dung dịch cần thiết là 10ml.

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sĩ

Sản xuất bởi: Berlimed S.A.

Francisco Alonso, 7

Poligono Industrial Santa Rosa

28806 Alcala de Henares, Madrid, Tây Ban Nha



Ngày duyệt nội dung tóm tắt sản phẩm: 29/11/11

Ilomedin 20/CCDS10/291111/PIVN02

**TUQ. CỤC TRƯỞNG
P. TRƯỞNG PHÒNG
Nguyễn Huy Hùng**

te Ltd
30r