

以2.5微克為固定劑量，每日6次吸入本品(每日總劑量15微克)，或以5.0微克開始並增加到20微克，或6次吸入的最高耐受劑量(總累積劑量為70微克)。

在以2.5微克為固定劑量的組別中，發生胸痛、胸部不舒服(32.5%)、咽喉痛、喉嚨刺激(22.5%)和噁心(7.5%)—全非嚴重且強度輕微—之頻率比以2.5微克或5微克的安慰組病患在phase II和phase III研究中所獲得的不良反應要高。

由於輕微到中度的短暫胸痛、不舒服，並通常伴隨著頭痛、頭暈和噁心，有5位病患不能將劑量增加至每次吸入20微克。

4.9 過量使用

● 症狀

無過量使用之案例報告。於過量使用的事件中預期可能有低血壓及頭痛、潮紅、噁心、嘔吐、及腹瀉等現象。也可能血壓增加，心搏過緩或者心搏過速和四肢或背痛。

● 治療

尚無特定的解毒劑。

建議可中斷本品的吸入，依症狀檢視調整。

5. 藥理特性

5.1 藥效特性

藥理療效分類：heparin以外的小板凝集抑制劑

Iloprost是本品的主成分，是一個合成的prostacyclin類似物，具有以下藥理作用：

- ▲ 抑制血小板凝集、血小板附著及釋放作用
- ▲ 動脈和靜脈的擴張作用
- ▲ 增加微血管密度及降低微血管循環中serotonin或histamine所造成的血管通透性增加
- ▲ 刺激內生性纖維蛋白分解潛能
- ▲ 抗發炎反應，包括抑制內皮損傷後的白血球粘著、抑制受傷組織白血球堆積、及減少腫瘤壞死因子的釋放

吸入本品後的藥理作用如下：

肺動脈床的直接血管舒張伴隨肺動脈壓、肺血管阻力、心室輸出及併發靜脈血氧飽和的明顯持續改善。

對全身血管阻力及全身動脈壓的影響是輕微的。

在一個小型的、隨機、雙盲且安慰劑對照的臨床試驗(STEP臨床試驗)中，34位病患每天兩次125mg bosentan治療至少16星期，並在非睡眠時間額外再給予至多每次5微克的iloprost每天6至9次，平均每日劑量為27微克，平均每日吸入次數為5.6次，併用iloprost與bosentan的病患其安全趨勢與大型的phase III臨床經驗中只用iloprost的病患所觀察到的一致。

5.2 藥物動力學特性

● 吸收

當肺高壓病患吸入iloprost(吸嘴的劑量：5微克iloprost)，在吸入結束時可觀察到血中濃度最高值100~200 picograms/ml。約5到25分鐘間濃度會下降一半，而在吸入結束後30分鐘到一小時間，在中央區已無法檢測出iloprost(最低檢測濃度為25 picograms/ml)。

● 分佈

無任何研究在吸入方式後進行。

健康受試者在靜脈輸注後，穩定狀態分佈體積為0.6~0.8 l/kg，在iloprost濃度30~3000 picograms/ml時，其的全血漿蛋白結合與濃度無關，約為60%，其中75%是與白蛋白結合。

● 代謝

無任何研究在吸入方式後進行。

Iloprost大部份是經羧基支鏈的乙型氧化作用來代謝。沒有任何未改變的成分排除。主要的代謝物是tetranor-iloprost，可以在尿中發現游離形式的及結合形式的4種非鏡像異構物。動物實驗中顯示tetranor-iloprost不具藥理活性。體外試驗中推測靜脈給藥或是吸入式iloprost在肺中的代謝是相似的。

● 排除

無任何研究在吸入方式後進行。

腎功能及肝功能正常的受試者，在靜脈輸注後大部份是以兩階段排除其半衰期分別是3-5分鐘及15-30分鐘。Iloprost的總清除率約為20 ml/kg/min，表示肝外對iloprost代謝的貢獻。

健康受試者以放射性同位素標識的³H-iloprost進行質量平衡試驗。靜脈輸注後，可以得到81%的放射性同位素，分別是尿中有68%及糞便中有12%。代謝物以兩階段方式從血漿中清除至尿中，計算出來的半衰期分別約為2小時及5小時(血漿)及2小時及18小時(尿液)。

● 特殊族群病患特性

腎功能不全：

在一個病患靜脈輸注的臨床試驗中，進行週期性透析治療的腎功能衰竭末期病患明顯地具有較低的清除率(平均清除率為5 ± 2 ml/minute/kg)，相較於沒有進行週期性透析治療的腎功能衰竭末期病患(平均清除率為18 ± 2 ml/minute/kg)。

肝功能不全：

由於大部份iloprost由肝臟進行代謝，藥品的血漿濃度受肝功能改變影響。由一個靜脈給藥的試驗中，包含八位肝硬化病患中得到結果。估計iloprost的平均清除率為10 ml/minute/kg。

年齡及性別：

年齡及性別與iloprost的藥物動力學沒有臨床上的相關性。

5.3 臨床前安全性資料

非臨床資料顯示，根據傳統的藥理安全性、重複劑量毒性、基因毒性、致癌潛能的研究顯示對人體無特殊危害。非臨床研究的效果是在觀察超過人體最大的暴露量的變化，這意謂臨床使用的相關性小。

● 全身毒性

在急性毒性試驗中，單一靜脈注射和口服給予本品造成嚴重中毒症狀，或以高於兩倍靜脈治療劑量時造成死亡。考慮本品的高藥理活性及以治療為目的的絕對劑量，急性試驗所得到的結果並無法表示於人類的急性不良反應。如同prostacyclin所預期的，本品產生血液動力學效應(血管擴張、皮膚變紅、低血壓、抑制血小板功能和呼吸痛苦)以及一般中毒徵兆例如apathy，步伐不穩及姿勢改變。

以重覆(連續)靜脈輸注的全身毒性試驗，劑量高於14 ng/kg/min時有輕微的血壓降低發生，而嚴重的不良反應(低血壓、呼吸功能不穩)只有極高劑量時發生。

以高於人類治療劑量的14到47倍的劑量(血漿濃度)對齧齒動物和非齧齒動物連續靜脈或皮下注射至多26星期，並未造成任何器官毒性，只有觀察到預期的藥理效用如低血壓、皮膚變紅、呼吸困難及腸道蠕動增加。

依據大鼠血漿最大濃度得知，在非口服試驗中全身性暴露量比吸入性所達到最大量要高出約3.5倍，最大可達到劑量48.7 µg/kg/day也如同大鼠吸入毒性試驗26星期所評估的無副作用發生劑量(NOEL)一樣。依據大鼠的曲線下面積值吸入性的全身性暴露量超過人類治療暴露量的近13倍。

● 基因毒性潛力及致癌性

體外及體內的基因毒性試驗並未發現任何有致突變潛力的證據。

大鼠及小鼠的致癌試驗並未觀察到iloprost有致癌潛力。

● 生殖毒性

在老鼠胚胎及胎兒毒性研究中，以本品連續靜脈注射會導致非劑量相關性之幼鼠前掌趾骨異常。

這些變化不被認為是真正的致畸型效應，可能和iloprost在晚期的器官形成導致生長遲緩有關，因為胎兒胎盤的血液動力改變。一般相信這種生長遲緩是可逆的，即嬰兒發育期會代償。在類似的胚胎毒性研究中，即使使用超過人類劑量多倍的高劑量，並沒有發現兔子和猴子身上有此種趾骨異常或其他整體架構上的變異。

從大鼠觀察到極少的iloprost泌到乳汁中。

● 局部耐受性，接觸敏感性及抗原能力潛力

以濃度每毫升20微克的iloprost進行大鼠吸入性試驗至26星期，未造成上呼吸道及下呼吸道的局部刺激性。

以天空鼠進行皮膚敏感性(最大化試驗)及抗原性試驗並未顯出致敏感性潛力。

6. 藥劑特性

6.1 賦形劑

Trometamol
Ethanol
Sodium chloride
Hydrochloric acid
Water for injections

6.2 配伍禁忌

缺乏藥品配伍的研究，故本品不可與其他藥品混合。

6.3 使用說明

每次吸用前才打開安瓿瓶，將所含藥液完全倒入霧化器中。

丟棄當次未用完的藥液。

要以霧化器吸用：

本品適用的霧化器必須與壓縮空氣、超音波或振動篩孔技術配合使用且是依照本國醫療器材法規查驗登記的。

本品適用的霧化器符合下列規定：

霧化器經吸嘴傳送2.5或5.0微克的iloprost於4到10分鐘內。其噴霧微粒的直徑(MMAD; Mass Median Aerodynamic Diameter)介於1-5微米。

為防範外洩的意外，建議使用本品時使用有濾膜或有吸入啟動系統的霧化器，並保持室內良好通風。

版 本：CCDS version 07 / 2009.07.16

製造廠：Berlmed S.A.

廠 址：C / Francisco Alonso 7, Poligono Industrial Santa Rosa,
28806 Alcala de Henares (Madrid), Spain

藥 商：台灣拜耳股份有限公司

地 址：台北市信義路五段7號54樓

電 話：(02)8101-1000