

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ilomedin 0,1 mg/ml, infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml infuusiokonsentraattia sisältää 134 mikrogrammaa iloprostittrometamolia, joka vastaa 100 mikrogrammaa (0,1 mg) iloprostia

Yksi 0,5 ml:n ampulli infuusiokonsentraattia sisältää 67 mikrogrammaa iloprostittrometamolia, joka vastaa 50 mikrogrammaa iloprostia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: natrium ja etanoli.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten

Valmisteen kuvaus: Kirkas väritön liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Vaikeaa perifeeristä ahtauttavaa valtimosairautta (PAOD) sairastavien hoito, etenkin niiden, joilla on amputaatoriski ja joita ei voida leikata tai joille ei voida tehdä angioplastiaa.

Suositus: Valmistetta suositellaan käytettäväksi vain verisuonikirurgisissa yksiköissä tai sisätautilääkärien aloittamaan hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Ilomedin-valmistetta tulee käyttää vain tarkassa valvonnassa sairaalassa tai asianmukaisesti varustetulla poliklinikalla.

Raskauden mahdollisuus on poissuljettava ennen hoidon aloittamista.

Käyttövalmiiksi saatettu (ks. kohta 6.6) Ilomedin-infuusioneste annostellaan laskimoinfuusiona ääreislaskimoon tai keskuslaskimokatetrin kautta infuusiopumpun avulla. Annos sovitetaan yksilöllisen siedettävyyden mukaan välille 0,5–2,0 ng iloprostia/painokilo/min ja annetaan kuuden tunnin infuusiona kerran päivässä.

Käyttövalmis infuusioneste on valmistettava päivittäin aseptisuuden varmistamiseksi.

Ampullin sisältö on sekoitettava laimennusnesteeseen huolellisesti.

Verenpaine ja sydämen syke on mitattava infuusion alussa ja jokaisen annoslisäyksen jälkeen.

Yksilöllisesti siedetty annos määritetään ensimmäisten 2–3 hoitopäivän aikana. Tätä tarkoitusta varten hoito aloitetaan infuusionopeudella 0,5 ng/kg/min 30 minuutin ajan. Tämän jälkeen annosta suurennetaan noin 30 minuutin välein 0,5 ng/kg/min kerrallaan korkeintaan annokseen 2,0 ng/kg/min. Infuusionopeus tulee laskea potilaan painon mukaan siten, että annos asettuu välille 0,5–2,0 ng/kg/min (ks. alla olevat annostelutaulukot infuusiopumppua tai injektioruiskua käytettäessä).

Jos esiintyy haittavaikutuksia, kuten päänsärkyä ja pahoinvointia tai ei-toivottua verenpaineen alenemista, infuusionopeutta on hidastettava, kunnes siedetty annos löytyy. Jos haittavaikutukset ovat vaikeita, infuusio on keskeytettävä. Lopun hoitajakson aikana – tavallisesti 4 viikon ajan – hoitoa tulee jatkaa ensimmäisten 2–3 hoitopäivän aikana siedetyksi havaitulla annoksella.

Käytetyn infuusiomenetelmän mukaan ampullin sisältö voidaan laimentaa kahdella eri tavalla. Toinen laimennus on pitoisuudeltaan kymmenen kertaa pienempi kuin toinen (0,2 mikrog/ml vs. 2 mikrog/ml), ja sitä voidaan käyttää vain annettaessa infuusiota infuusiopumpun avulla (esim. Infusomat®). Vastaavasti vahvempaa liuosta käytetään annettaessa infuusio injektioruiskun avulla (esim. Perfusor®), käyttö- ja käsittelyohjeet ks. kohta 6.6.

Eri annosten infuusionopeudet (ml/h) käytettäessä infuusiopumppua

Käyttövalmiiksi saatettu Ilomedin-infuusioneste infusoidaan tavallisesti laskimonsisäisesti infuusiopumpun avulla (esim. Infusomat®). Ohjeet laimennosta varten ks. kohta 6.6.

Käyttövalmiin infuusionesteen, joka sisältää 0,2 mikrog/ml iloprostia, infuusionopeus tulee laskea edellä esitetyn mukaisesti potilaan painon mukaan siten, että annos asettuu välille 0,5–2,0 ng/kg/min.

Seuraavaa taulukkoa voidaan käyttää, kun lasketaan infuusionopeus potilaan painon ja infusoitavan annoksen mukaan. Interpoloi annos potilaan todellisen painon mukaan ja aseta infuusionopeus (ng/kg/min) suunniteltua annosta vastaavaksi.

	Annos (ng/kg/min)			
	0,5	1,0	1,5	2,0
Paino (kg)	Infuusionopeus (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

Eri annosten infuusionopeudet (ml/h) käytettäessä infuusiopumppua, jossa on injektioruisku

Annosteluun voidaan käyttää myös infuusiopumppua, jossa on 50 ml:n injektioruisku (esim. Perfusor®). Ohjeet laimennosta varten ks. kohta 6.6.

Käyttövalmiin infuusionesteen, joka sisältää 2 mikrog/ml iloprostia, infuusionopeus tulee laskea edellä esitetyn mukaisesti potilaan painon mukaan siten, että annos asettuu välille 0,5–2,0 ng/kg/min.

Seuraavaa taulukkoa voidaan käyttää, kun lasketaan infuusionopeus potilaan painon ja infusoitavan annoksen mukaan. Interpoloi annos potilaan todellisen painon mukaan ja aseta infuusionopeus (ng/kg/min) suunniteltua annosta vastaavaksi.

	Annos (ng/kg/min)			
	0,5	1,0	1,5	2,0
Paino (kg)	Infuusionopeus (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

Hoidon kesto on 4 viikkoa.

Jatkuvaa usean päivän infuusiota ei suositella mahdollisen trombosyyttivaikutusten takyfyliksian kehittymisen vuoksi ja rebound-trombosyyttiaggregaation mahdollisuuden vuoksi hoidon lopussa, vaikka näihin ilmiöihin liittyviä kliinisiä komplikaatioita ei olekaan raportoitu.

Munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Iloprostinin eliminaatio on vähentynyt dialyysia tarvitsevilla munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ja maksakirroosipotilailla. Näiden potilaiden iloprostiannosta tulee pienentää (esim. puoleen annossuosituksesta).

Pediatriset potilaat

Käyttö lapsilla ja nuorilla on rajoitettua (ks. kohta 4.4).

4.3 Vasta-aiheet

- Raskaus ja imetys
- Tilat, joissa iloprostinin trombosyyttivaikutukset voivat lisätä verenvuotoriskiä (esim. aktiivivaiheessa oleva peptinen haava, trauma, kallonsisäinen verenvuoto).
- Vaikea sepelvaltimotauti tai epästabili rasisurintakipu
- Sydäninfarkti kuluneen puolen vuoden aikana
- Akuutti tai krooninen kongestiivinen sydämen vajaatoiminta (NYHA II–IV)
- Vakavat rytmihäiriöt
- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainitulle apuaineelle.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Erityisvarotoimet

Pikaista amputaatiota (esim. tulehtunut kuolio) tarvitsevat potilaat on operoitava viipymättä.

Potilasta on kehotettava lopettamaan tupakointi.

Iloprostinin erittyminen elimistöstä on vähentynyt potilailla, joilla on dialyysia vaativa munuaisten vajaatoiminta tai maksan toimintahäiriö (ks. kohdat 4.2 ja 5.2)

Varovaisuutta on noudatettava potilailla, joiden verenpaine on alhainen, ettei verenpaine alene entisestään. Potilaita, joilla on vaikea sydänsairaus, tulee seurata huolellisesti.

On muistettava, että annostelun jälkeen makuulta ylös nousevilla potilailla voi esiintyä ortostaattista hypotensiota.

Jos potilaalla on ollut viimeisten kolme kuukauden aikana aivoverenkierron häiriöitä (esim. iskeeminen kohtaus, aivoveritulppa), hänelle tulee tehdä huolellinen hyöty-riskianalyysi (ks. myös kohtaa 4.3 / verenvuotoriski esim. kallonsisäinen verenvuoto).

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per millilitra eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Ilomedin sisältää etanolia:

1 ml Ilomedin-valmistetta sisältää 8,1 mg alkoholia (etanoli 96 %), joka vastaa 0,2 ml:aa olutta tai 0,08 ml:aa viiniä.

Erityisvaroitukset

Pediatriset potilaat

Tällä hetkellä on vain yksittäisiä raportteja valmisteen käytöstä lapsille ja nuorille. Tämän vuoksi Ilomedin-valmisteen käyttöä ei suositella tälle potilasryhmälle.

Laimentamattoman Ilomedin-valmisteen paravaskulaarinen infuusio voi aiheuttaa paikallisia muutoksia pistokohdassa.

Valmistetta ei saa nauttia suun kautta eikä se saa joutua kosketuksiin limakalvojen kanssa. Iholle joutunut iloprosti voi aiheuttaa pitkäaikaisen, mutta kivuttoman eryteeman. Asianmukaisia varotoimia onkin noudatettava iloprostin ihokontaktin välttämiseksi. Jos iloprostia joutuu iholle, altistunut ihoalue on pestävä heti runsaalla vedellä tai 0,9 % natriumkloridiliuoksella.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Iloprosti saattaa voimistaa beetasalpaajien, kalsiuminestäjien, vasodilataattoreiden ja ACE-estäjien verenpainetta alentavaa vaikutusta. Mahdollisesti esiintyvä merkittävä hypotensio voidaan korjata iloprostiannosta pienentämällä.

Koska iloprosti estää verihiutaletoitintaa, sen käyttö antikoagulanttien (kuten hepariini, hemostaattisiin mekanismeihin vaikuttavat kumariinityyppiset antikoagulantit), trombosyyttiaggregaatiota estävien aineiden (kuten asetyylisalisyylihappo ja muut ei-steroidiset tulehduskipulääkkeet, fosfodiesterasiin estäjät ja nitrovasodilataattorit) kanssa voi lisätä verenvuotoriskiä.

Oraalinen esilääkitys 300 mg/vrk asetyylisalisyylihappoa 8 päivän ajan ei vaikuttanut iloprostin farmakokinetiikkaan. Eläinkokeen perusteella on todettu, että iloprosti voi aiheuttaa kudosaktivaattorin (t-PA:n) plasmapitoisuuden alenemisen. Ihmisille tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet, että iloprosti-infuusiot eivät vaikuta suun kautta otettavan digoksiinin toistuviin annoksiin eikä samaan aikaan annetun plasminogeenin kudosaktivaattorin (t-PA:n) farmakokinetiikkaan.

Eläinkokeissa iloprostin verisuonia laajentava vaikutus heikkenee, kun eläimille annetaan etukäteen glukokortikoideja, mutta trombosyyttiaggregaation estovaikutus säilyy ennallaan. Löydöksen merkitystä kliinisessä käytössä ei tunneta.

Vaikka kliinisiä tutkimuksia ei ole tehty, *in vitro* -tulosten perusteella iloprostilla ei vaikuta olevan merkittävää inhiboivaa vaikutusta sytokromi P450-entsyymiin ja sitä kautta lääkeaineiden metaboliaan.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Ilomedin-valmistetta ei saa käyttää raskauden eikä imetyksen aikana (ks. kohta 4.3).

Raskaus

Iloprostin käytöstä raskausaikana ei ole riittävästi tietoa. Prekliinisissä tutkimuksissa on havaittu fetotoksisuutta rotilla mutta ei kaneilla eikä apinoilla (ks. kohta 5.3).

Koska raskaudenaikaisen iloprostihoidon mahdollisia riskejä ei tunneta riittävästi, fertiili-ässä olevien naisten on käytettävä luotettavaa ehkäisyä hoidon aikana

Imetys

Ei tiedetä, kulkeutuuko iloprostia äidinmaitoon. Koska erittäin pieniä määriä iloprostia kulkeutuu rottien maitoon, iloprostia ei tule antaa imettäville naisille.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Ei merkityksellinen.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuudesta

Ilomedin-valmisteen kokonaisturvallisuusprofiili perustuu tietoihin, jotka on saatu markkinoille tulon jälkeisestä seurannasta ja useista kliinisistä tutkimuksista. Arviot esiintyvyytiedoista perustuvat kumulatiiviseen tietokantaan 3325 potilaasta, jotka ovat saaneet iloprostia joko kontrolloiduissa tai kontrolloimattomissa kliinisissä tutkimuksissa tai erityisluvalla sekä yleisesti vanhemmilta ja monisairailta potilailta, jotka sairastavat vaikea-asteista (luokat III ja IV) perifeeristä ahtauttavaa valtimosairautta (PAOD), sekä verisuonten tukkotulehdusta (trombangitis obliterans; TAO) sairastavilta potilailta. Yksityiskohtaiset tiedot, ks. taulukko 1.

Kliinisissä tutkimuksissa iloprostia saaneilla potilailla yleisimmin ($\geq 10\%$) havaittuja haittavaikutuksia olivat päänsärky, kasvojen punoitus, pahoinvointi, oksentelu ja hikoilu. Näitä haittavaikutuksia esiintyy todennäköisimmin hoidon alussa, kun potilaan annosta titrataan hänen sietämälleen yksilölliselle tasolle. Kaikki nämä haittavaikutukset kuitenkin häviävät yleensä nopeasti annosta pienennettäessä. Kaiken kaikkiaan vakavimmat haittavaikutukset iloprostia saaneilla potilailla ovat aivoverenkiertohäiriö, sydäninfarkti, keuhkoembolia, sydämen vajaatoiminta, kouristukset, hypotensio, takykardia, astma, angina pectoris, hengenahdistus ja keuhkoedeema.

Toinen haittavaikutusryhmä liittyy infuusiokohdan paikallisreaktioihin. Infuusiokohdassa voi esimerkiksi esiintyä punoitusta ja kipua, ja ihoverisuonten laajeneminen voi joskus aiheuttaa juovamaista eryteemaa infuusiolaskimon yläpuolella.

Haittavaikutukset taulukkomuodossa

Ilomedin-valmisteen käytön yhteydessä havaitut haittavaikutukset on esitetty alla olevassa taulukossa. Haittavaikutukset on luokiteltu elinjärjestelmän mukaan (MedDRA versio 14.1). Sopivinta MedDRA:n termiä on käytetty kuvaamaan tiettyjä reaktioita ja sen synonyymejä sekä samankaltaisia tiloja.

Kliinisistä tutkimuksista saadut haittavaikutukset on luokiteltu yleisyyden mukaan. Yleisyysluokat on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen $\geq 1/10$; yleinen $\geq 1/100$, $< 1/10$; melko harvinainen $\geq 1/1000$, $< 1/100$; harvinainen $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$

Taulukko 1: Kliinisistä tutkimuksista ja markkinoille tulon jälkeisestä seurannasta raportoidut haittavaikutukset potilailla, jotka ovat saaneet Ilomedin-valmistetta.

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen
------------------------	----------------------	----------------	--------------------------	--------------------

Veri ja imukudos			trombosytopenia	
Immuunijärjestelmä			yliherkkyys	
Aineenvaihdunta- ja ravitsemus		ruokahalun heikkeneminen		
Psyykkiset häiriöt		apatia, sekavuustila	ahdistuneisuus, masennus, hallusinaatiot	
Hermosto	päänsärky	heitehuimaus, kiertoahuimaus, parestesia, tykytyksen tunne, hyperestesia, polttelu, rauhattomuus, kiihtymys, sedaatio, uneliaisuus	kouristelu*, pyörtyminen, vapina, migreeni,	
Silmät			hämärtynyt näkökyky, silmien ärsytys, silmäkipu	
Kuulo ja tasapainoelin				tasapainohäiriö
Sydän		takykardia*, bradykardia, angina pectoris*	sydäninfarkti*, sydämen vajaatoiminta*, rytmihäiriö, ekstrasystole	
Verisuonisto	punoitus	hypotensio*, kohonnut verenpaine	aivoverenkiertohäiriö*, aivoiskemia, keuhkoembolia*, syvä laskimotromboosi	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		hengenahdistus*	astma*, keuhkoödeema*	yskä
Ruoansulatuselimistö	pahoinvointi oksentelu	ripuli, vatsaoireet, vatsakipu	verinen ripuli, verenvuoto peräsuolesta, dyspepsia, ulostamispakko, ummetus, röyhtäily, nielemishäiriö, suun kuivuus, makuhäiriö	proktiitti
Maksa ja sappi			keltaisuus	
Iho ja ihonalainen kudos	hikoilu		kutina	

Luusto, lihakset ja sidekudos		leukakipu, leukalukko, lihassärky, nivelkipu	tetania, lihaskouristukset, hypertonia	
Munuaiset ja virtsatiet			munuaiskipu, virtsaamispakko, muutokset virtsassa, dysuria, virtsatiesairaus	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		kipu, kuume, kohonnut (kehon) lämpö, lämmöntunne, heikkous, yleinen huono olo, vilunväreet, väsymys, jano, infuusiokohdan reaktiot (eryteema, kipu, flebiitti)		

* henkeä uhkaavia ja / tai kuolemaan johtaneita tapauksia on raportoitu.

Iloprosti voi aiheuttaa rasisusrintakipua etenkin sepelvaltimotautipotilailla.

Verenvuotoriski kasvaa, jos muita verihätalettoimintaa estäviä lääkkeitä, hepariinia tai veren hyytymistä ehkäiseviä kumariinityypisiä antikoagulantteja annetaan samanaikaisesti.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet

Hypotensiivinen reaktio on mahdollinen kuten myös päänsärky, punastuminen, pahoinvointi, oksentelu ja ripuli. Verenpaineen nousu, brady- tai takykardia sekä raaja- tai selkäkipu ovat mahdollisia.

Hoito

Spesifiä antidoottia ei tunneta.

Infusion keskeyttämistä, seuranta ja oireenmukaista hoitoa suositellaan.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antitromboottiset lääkeaineet; Aggregaation estäjät lukuun ottamatta hepariinia, ATC-koodi: B01AC11

Iloprosti on synteettinen prostasyklinianalogi. Seuraavia farmakologisia vaikutuksia on havaittu:

- Trombosyyttiaggregaation, adheesion ja vapautumisreaktion esto
- Pikkuvaltimoiden ja pikkulaskimoiden laajeneminen
- Hiussuonitiheyden lisääntyminen ja lisääntyneen verisuonten läpäisevyyden väheneminen mikroverenkierrossa
- Fibrinolyysin aktivaatio

Anti-inflammatoriset vaikutukset, kuten leukosyyttien adheesion esto endoteelivaurion jälkeen ja leukosyyttien kerääntymisen esto vaurioituneelle alueelle sekä tuumorinekroositekijän vähentynyt vapautuminen.

5.2 Farmakokineetiikka

Jakautuminen

Vakaa tila plasmassa saavutetaan jo 10–20 minuutin kuluttua laskimoinfuusion aloittamisesta. Iloprostinin pitoisuus plasmassa on lineaarisessa suhteessa infuusionopeuteen. Infuusionopeudella 3 ng/kg/min saavutetaan plasmapitoisuudeksi noin 135 ± 24 pg/ml. Iloprostinin pitoisuus plasmassa alenee erittäin nopeasti infuusion päätyttyä nopeasta metaboloitumisesta johtuen. Aineen metabolin puhdistuma plasmasta on noin 20 ± 5 ml/kg/min. Terminaalinen eliminaatiovaiheen puoliintumisaika plasmassa on 0,5 tuntia, minkä vuoksi aineen pitoisuus laskee alle 10-prosenttiin tasapainopitoisuudesta jo 2 tunnissa infuusion päättymisen jälkeen.

Interaktiot muiden lääkkeiden kanssa plasman proteiineihin sitoutumistasolla ovat epätodennäköisiä, koska suurin osa iloprostista sitoutuu veren plasman albumiiniin (proteiineihin sitoutumisaste 60 %) ja koska plasman iloprostipitoisuus jää erittäin alhaiseksi. Iloprostihoidon vaikutus muiden lääkkeiden biotransformaatioon on erittäin epätodennäköistä iloprostin aineenvaihduntareiteistä ja alhaisesta absoluuttisesta annoksesta johtuen.

Biotransformaatio

Iloprosti metaboloituu pääasiassa karboksyylin sivuketjun β -oksidation kautta. Iloprosti ei erity muuttumattomassa muodossa. Päämetaboliitti on tetranor-iloprosti, jota esiintyy virtsassa sekä vapaana että konjugoituneessa muodossa 4-diaстереo-isomeereinä. Tetranor-iloprostilla ei ole farmakologista vaikutusta eläinkokeiden perusteella. *In vitro* kokeiden mukaan iloprostin metabolia keuhkoissa on samanlaista laskimoon annostelun ja keuhkoinhalaation jälkeen.

Eliminaatio

Henkilöillä, joilla munuaisten ja maksan toiminta on normaalia, iloprostin poistumiselle laskimonsisäisen infuusion jälkeen on suurimmassa osassa tapauksista tunnusomaista kaksivaiheinen profiili, puoliintumisajoilla 3-5 minuuttia ja 15-30 minuuttia. Iloprostinin totaalipuhdistuma on noin 20 ml/kg/min, mikä indikoi maksan ulkopuolisen toiminnan osallistumista iloprostin metaboliaan.

Massa-tasapainotutkimukset tehtiin terveillä vapaaehtoisilla käyttäen ^3H -merkittyä iloprostia. Laskimonsisäisen infuusion jälkeen 81 % radioaktiivisuudesta oli havaittavissa virtsassa (68 %) ja ulosteessa (12 %). Metaboliitit erittyvät plasmasta virtsaan kahdessa vaiheessa, joiden puoliintumisajoiksi on laskettu noin 2 ja 5 tuntia (plasma) ja 2 ja 18 tuntia (virtsa).

Potilaiden yksilöllisten ominaisuuksien vaikutus

Munuaisten vajaatoiminta

Tutkimuksessa, jossa iloprostia annosteltiin laskimonsisäisenä infuusiona, havaittiin huomattavasti alentunut puhdistuma potilailla, joilla oli toistuvasti dialyysillä hoidettava loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminta (keskimääräinen CL = 5 ± 2 ml/minuutti/kg) verrattuna postilaisiin, joilla munuaisten vajaatoimintaa ei hoidettu toistuvasti dialyysihoidolla (keskimääräinen CL = 18 ± 2 ml/minuutti/kg).

Maksan vajaatoiminta

Koska iloprosti metaboloituu huomattavasti maksan kautta, maksan toiminnan muutokset vaikuttavat lääkeaineen plasmapitoisuuksiin. Laskimonsisäisessä tutkimuksessa, saatiin tuloksia 8 maksakirroosia sairastavasta potilaasta. Keskimääräisen iloprostin puhdistuman on arvioitu olevan 10 ml/minuutti/kg.

Ikä ja sukupuoli

Ikä ja sukupuoli eivät ole kliinisesti merkittäviä iloprostin farmakokinetiikan kannalta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Prekliinisiä vaikutuksia on todettu vain silloin, kun on käytetty altistusta, joka ylittää ihmisille riittävän annostuksen niin suuresti, että vaikutuksella on kliinistä kannalta vain vähäinen merkitys.

Systeeminen toksisuus

Akuuteissa toksisuuskokeissa, yksittäinen laskimonsisäinen ja suun kautta annettu iloprostiannos aiheuttivat vakavia myrkytysoireita tai kuoleman (IV) annoksilla, joiden suuruus oli noin kaksinkertainen laskimonsisäiseen terapeutiseen annokseen verrattuna. Kun otetaan huomioon iloprostin suuri farmakologinen teho ja absoluuttiset terapeutiset annokset, akuutin toksisuuskokeen tulokset eivät välttämättä merkitse akuuttien haittavaikutusten esiintymistä ihmisillä. Kuten oli odotettavissa prostasyklinillä, iloprosti aiheutti hemodynaamisia vaikutuksia (verisuonten laajeneminen, ihon punoitus, verenpaineen lasku, trombosyyttien toiminnan estyminen, hengenahdistus) ja yleisiä myrkytysoireita, kuten apatiaa ja tasapainoon liittyviä muutoksia.

Systeemisissä toksisuustutkimuksissa toistuvaa (jatkuvaa) laskimoinfuusiota käyttäen verenpaine aleni hieman yli 14 ng/kg/min:n annoksilla, ja terapeutiseen annokseen verrattuna vaikeita ei-toivottuja vaikutuksia (hypotensio, hengitystoiminnan häiriöt) esiintyi vain erittäin suurten annosten jälkeen.

Jopa 26 viikon jatkuva IV/SC iloprosti infuusio jyrksijöillä ja ei-jyrksijöillä annoksilla, jotka ylittivät ihmisen terapeutisen annoksen 14-47-kertaisesti (perustuen plasmapitoisuuksiin), ei aiheuttanut elintoksisuutta. Vain odotettuja farmakologisia vaikutuksia, kuten alhainen verenpaine, ihon punoitus, hengenahdistus ja lisääntynyt suolen motiliteetti, havaittiin.

Genotoksisuus ja tuumorigeenisuus

Genotoksisia vaikutuksia koskevissa *in vitro* ja *in vivo* -tutkimuksissa ei ole saatu näyttöä mutageenisuudesta.

Iloprostilla ei havaittu tuumorigeenistä vaikutusta rotilla ja hiirillä tehdyissä tuumorigeenisuuskokeissa.

Lisääntymis- ja kehitystoksisuus

Alkio- ja fetotoksisuustutkimuksessa iloprostin jatkuvan laskimoinfuusion on havaittu aiheuttavan annoksesta riippumattomia yksittäisiä eturaajan varvasluun epämuodostumia rotan sikiöillä/poikasilla.

Näitä muutoksia ei pidetä todellisina teratogeenisinä vaikutuksina, vaan ne liittyvät todennäköisesti iloprostin aiheuttamaan kasvun hidastumiseen, joka johtuu sikiön ja istukan välisen verenkierron hemodynaamisista muutoksista. Oletettavasti tämä kasvun hidastuminen korjaantuu syntymän jälkeen.

Vastaavissa kaneilla ja apinoilla tehdyissä sikiötoksisuustutkimuksissa varvasepämuodostumia tai muita rakenteellisia epämuodostumia ei ole havaittu edes huomattavan suurilla annoksilla, jotka olivat moninkertaisia ihmisille annettaviin annoksiin verrattuna.

Rotilla on havaittu erittäin pieniä määriä iloprostia erittyvän maitoon.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Trometamoli
etanoli 96 %
natriumkloridi
kloorivetyhappo
injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty muiden kuin kohdassa 6.6 mainittujen lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

Infuusiokonsentraatti myyntipakkauksessa 4 vuotta.

Käyttövalmiin laimennoksen on osoitettu säilyvän stabiilina 12 tunnin ajan huoneenlämmössä. Mikrobiologiselta kannalta tarkasteltuna laimennos tulisi käyttää välittömästi. Jos laimennosta ei käytetä välittömästi, säilytysaika ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Käyttövalmiiksi laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Väritön 1 ml:n lasiampulli (lasilaatua I), joka sisältää 0,5 ml infuusiokonsentraattia.

Pakkauskoko: 5 x 0,5 ml.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ilomedin-infuusiokonsentraattia tulee käyttää vain laimennettuna. Interaktioriskin vuoksi käyttövalmiiksi laimennettuun infuusionesteeseen ei saa lisätä muita lääkkeitä.

Käyttövalmis infuusioneste on valmistettava samana päivänä steriiliyden varmistamiseksi, ks. kohta 6.4.

Laimennosohjeet

Ampullin sisältö on sekoitettava laimennusnesteeseen huolellisesti.

Ilomedin-valmisteen laimennos infuusiopumpulla annostelua varten:

Tätä tarkoitusta varten 0,5 ml:n Ilomedin-ampullin sisältö (= 50 mikrog iloprostia) laimennetaan 250 ml:lla steriiliä 0,9 % natriumkloridiliuosta tai 5 % glukoosiliuosta, jolloin käyttövalmis infuusioneste sisältää 0,2 mikrog/ml iloprostia.

Ilomedin-valmisteen laimennos 50 ml:n injektioruiskulla varustetulla infuusiopumpulla annostelua varten:

Tällöin 0,5 ml:n Ilomedin-ampullin sisältö (eli 50 mikrog) laimennetaan 25 ml:lla steriiliä 0,9 % natriumkloridiliuosta tai 5 % glukoosiliuosta, jolloin käyttövalmis infuusioneste sisältää 2 mikrog/ml iloprostia.

Käyttämättä jäänyt liuos on hävitettävä.

7. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Bayer Oy
Pansiontie 47
20210 Turku

8. MYYNTILUVAN NUMERO

10802

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 14.10.1992
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 30.11.2001

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

27.10.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELSTNAMN

Ilomedin 0,1 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml koncentrat till infusionsvätska innehåller 134 mikrogram iloprosttrometamol motsvarande 100 mikrogram (0,1 mg) iloprost.

En 0,5 ml ampull av koncentrat till infusionsvätska innehåller 67 mikrogram iloprosttrometamol motsvarande 50 mikrogram iloprost.

Hjälpämnen med känd effekt: natrium och etanol.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning

Beskrivning av läkemedlet: Klar, färglös lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av svår perifer arteriell ocklusiv sjukdom (PAOD), särskilt hos patienter med risk för amputation och som inte kan opereras eller genomgå angioplastik.

Rekommendation: Läkemedlet rekommenderas att användas endast på kärkirurgiska enheter eller som behandling påbörjad av läkare inom internmedicin.

4.2 Dosering och administreringsätt

Ilomedin ska endast användas under noggrann övervakning på sjukhus eller poliklinik med adekvat utrustning.

Möjligheten till graviditet ska uteslutas innan behandlingen påbörjas.

Den färdigberedda (se avsnitt 6.6) Ilomedin-infusionsvätskan administreras som intravenös infusion i en perifer ven eller via en central venkateter med hjälp av en infusionspump. Dosen justeras för individuell tolerabilitet mellan 0,5-2,0 ng iloprost/kg kroppsvikt/minut och ges som en sextimmars infusion en gång dagligen.

Ny infusionsvätska ska beredas varje dag för att säkerställa aseptik.

Ampullens innehåll ska omsorgsfullt blandas ut i spädningsvätskan.

Blodtrycket och pulsen ska mätas vid början av infusionen och vid varje dosökning.

Under de första 2–3 behandlingsdagarna fastställs den individuellt tolererade dosen. Därmed påbörjas behandlingen med en infusionshastighet på 0,5 ng/kg/minut under 30 minuter. Därefter ökas dosen med cirka 30 minuters intervaller med 0,5 ng/kg/minut åt gången upp till en dos på högst 2,0 ng/kg/minut. Infusionshastigheten ska beräknas enligt patientens vikt så att dosen är inom 0,5–2,0 ng/kg/minut (se doseringstabellerna nedan för användning med infusionspump eller injektionsspruta).

Om det förekommer biverkningar såsom huvudvärk och illamående eller icke-önskat blodtrycksfall ska infusionshastigheten sänkas tills den tolererade dosen uppstår. Om biverkningarna är svåra ska infusionen avbrytas. Under slutet av behandlingsperioden – vanligtvis i 4 veckor – ska behandlingen fortsätta med den dos som patienten under de första 2–3 behandlingsdagarna visat sig tolerera.

Ampullens innehåll kan enligt infusionsmetod utspädas på två olika sätt. Den ena utspädningen är till sin koncentration tio gånger mindre än den andra (0,2 mikrog/ml vs 2 mikrog/ml) och kan endast användas vid infusion med infusionspump (t.ex. Infusomat®). Den starkare lösningen används vid infusion med injektionsspruta (t.ex. Perfusor®), se avsnitt 6.6 för bruks- och hanteringsinstruktioner.

Infusionshastigheter (ml/timme) för olika doser vid användning av infusionspump

Vanligtvis infunderas den färdigberedda infusionsvätskan intravenöst med hjälp av en infusionspump (t.ex. Infusomat®). Anvisningar om spädning av läkemedlet finns i avsnitt 6.6.

Infusionshastigheten för färdigberedd infusionsvätska, som innehåller 0,2 mikrog/ml iloprost, ska beräknas enligt patientens vikt såsom beskrivs ovan så att dosen är inom 0,5–2,0 ng/kg/min.

Följande tabell kan användas för uträkning av infusionshastigheten enligt patientens vikt och infusionsdosen. Interpolera dosen enligt patientens faktiska vikt och ställ in infusionshastigheten (ng/kg/min) så att den motsvarar den planerade dosen.

	Dos (ng/kg/min)			
	0,5	1,0	1,5	2,0
Vikt (kg)	Infusionshastighet (ml/timme)			
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

Infusionshastigheter (ml/timme) för olika doser vid användning av infusionspump med injektionsspruta

Även en infusionspump med 50 ml:s injektionsspruta (t.ex. Perfusor®) kan användas för administrering. För instruktioner till utspädningen, se avsnitt 6.6.

Infusionshastigheten för färdigberedd infusionsvätska, som innehåller 2 mikrog/ml iloprost, ska beräknas enligt patientens vikt såsom beskrivs ovan så att dosen är inom 0,5–2,0 ng/kg/min.

Följande tabell kan användas för uträkning av infusionshastigheten enligt patientens vikt och infusionsdosen. Interpolera dosen enligt patientens faktiska vikt och ställ in infusionshastigheten (ng/kg/min) så att den motsvarar den planerade dosen.

	Dos (ng/kg/min)			
	0,5	1,0	1,5	2,0
Vikt (kg)	Infusionshastighet (ml/timme)			
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

Behandlingens varaktighet är 4 veckor.

Kontinuerlig infusion under flera dagar rekommenderas inte på grund av möjlighet till utveckling av takyfyxli mot trombocytpåverkan och möjligheten till reboundeffekt av trombocyttaggregation i slutet av behandlingen, även om inga kliniska komplikationer förknippade med dessa fenomen har rapporterats.

Patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion

Elimineringen av iloprost är reducerad hos patienter med nedsatt njurfunktion som kräver dialys och hos patienter med levercirros. Iloprost dosen ska reduceras (t.ex. till hälften av dosrekommendationen) hos dessa patienter.

Pediatrika patienter

Begränsad användning för barn och ungdomar (se avsnitt 4.4).

4.3 Kontraindikationer

- Graviditet och amning
- Tillstånd där iloprosts trombocytteffekter kan öka risken för blödning (t.ex. vid aktiv ulcus pepticum, trauma, intrakraniell blödning)
- Svår kranskärllsjukdom eller instabil angina pectoris
- Hjärtinfarkt inom de senaste sex månaderna
- Akut eller kronisk kongestiv hjärtsvikt (NYHA II–IV)
- Svår arytm
- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Särskilda försiktigheter

Operation ska ej försenas hos patienter som behöver brådskande amputation (t.ex. vid infekterade gangrän).

Patienten ska uppmanas att sluta röka.

Elimineringen av iloprost är reducerad hos patienter med njursvikt som kräver dialys och hos patienter med störning i leverfunktionen (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Försiktighet ska iaktas med patienter med lågt blodtryck så att inte ytterligare hypotension uppträder. Patienter med svår hjärtsjukdom ska uppföljas noggrant.

Risken för ortostatisk hypotension ska beaktas när patienten reser sig från liggande till upprätt ställning efter avslutad administrering.

För patienter som haft cerebrovasculära störningar (t.ex. ischemisk attack, stroke) under de senaste tre månaderna ska en noggrann risk-nyttautvärdering göras (se även avsnitt 4.3: risk för blödningar, t.ex. intrakraniell blödning).

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per ml, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

Ilomedin innehåller etanol:

1 ml Ilomedin innehåller 8,1 mg alkohol (etanol 96 %) motsvarande 0,2 ml öl eller 0,08 ml vin.

Särskilda varningar

Pediatrikska patienter

Det finns för tillfället endast enstaka rapporter tillgängliga om användning av detta läkemedel hos barn och ungdomar. På grund av detta rekommenderas inte användning av Ilomedin för denna patientgrupp.

Paravaskulär infusion av utspädd Ilomedin kan orsaka lokala förändringar på injektionsstället.

Läkemedlet får inte tas oralt eller komma i kontakt med slemhinnor. Hudkontakt med iloprost kan framkalla långvarigt, men smärtfritt erytem. Adekvata försiktighetsåtgärder ska därför vidtas för att undvika hudkontakt med iloprost. I händelse av hudkontakt ska det påverkade området omedelbart tvättas med rikliga mängder vatten eller 0,9 % natriumkloridlösning.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Ilomedin kan ha en additiv effekt på den antihypertensiva effekten av betablockare, kalciumantagonister, vasodilaterare och ACE-hämmare. Signifikant hypotoni som kan uppstå kan korrigeras genom att minska dosen av iloprost.

Iloprosts hämmande effekt på trombocytfunktionen kan innebära ökad blödningsrisk vid samtidig användning av antikoagulantia (såsom heparin eller kumarinliknande antikoagulantia som påverkar hemostatiska mekanismer), trombocytaggregationshämmare (såsom acetylsalicylsyra och övriga icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel, fosfodiesterashämmare och vasodilaterare av nitrotyp).

Oral premedicinering med acetylsalicylsyra 300 mg/dygn under en period om 8 dagar hade ingen inverkan på iloprosts farmakokinetik. Baserat på djurstudier har det fastställts att iloprost kan orsaka en minskning av plasmahalten i vävnadsaktivatorn (t-PA). Resultat från humanstudier visar att iloprostinfusioner inte påverkar farmakokinetiken av upprepade orala doser med digoxin och att iloprost inte har någon inverkan på farmakokinetiken av samtidigt administrerat plasminogenets vävnadsaktivator (t-PA).

I djurstudier försvagas den vasodilaterande effekten av iloprost när glukokortikoider ges i förväg till djur, men den hämmande effekten av trombocytaggregation förblir intakt. Betydelsen av fyndet vid klinisk användning är okänd.

Trots att inga kliniska studier har utförts, verkar iloprost *in vitro* inte ha någon betydande hämmande effekt på cytokrom P450-enzymet och därigenom på läkemedelsmetabolismen.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Ilomedin får inte användas under graviditet och amning (se avsnitt 4.3).

Graviditet

Det finns begränsad mängd data från användning av iloprost hos gravida kvinnor. Prekliniska studier har visat fetotoxicitet hos råttor men inte hos kaniner eller apor (se avsnitt 5.3).

Eftersom de potentiella riskerna med iloprostbehandling under graviditet inte är tillräckligt kända ska kvinnor i fertil ålder använda ett tillförlitligt preventivmedel under behandlingen.

Amning

Det är okänt om iloprost passerar till bröstmjolk. Då ytterst små mängder iloprost passerar till mjölken hos råttor, ska iloprost inte ges till kvinnor som ammar.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ej relevant.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Ilomedins helhetssäkerhetsprofil baseras på data från uppföljning efter marknadsintroduktionen och från flera kliniska studier. Incidenserna baseras på den kumulativa databasen med 3 325 patienter som fått iloprost antingen i kontrollerade eller icke-kontrollerade kliniska prövningar eller på specialtillstånd samt allmänt från föräldrar och multisjuka patienter med perifer arteriell ocklusiv sjukdom (PAOD) i de framskridna stadierna III och IV och från patienter med tromboangitis obliterans (TAO). Se tabell 1 för detaljerad information.

De vanligast förekommande biverkningarna ($\geq 10\%$) hos patienter som fått iloprost i kliniska studier var huvudvärk, ansiktsrodnad, illamående, kräkningar och svettning. Dessa biverkningar kan förekomma under dositeringen i början av behandlingen, då den högsta tolererbara dosen fastställs individuellt. Alla dessa biverkningar gick dock snabbt över vid dosreduktion.

De allvarligaste biverkningarna hos patienter som fått iloprost är hjärncirkulationsstörning, hjärtinfarkt, lungemboli, hjärtsvikt, kramper, hypotension, takykardi, astma, angina pectoris, dyspné och lungödem.

Den andra gruppen av biverkningar är förknippad med lokala reaktioner på infusionsstället. Till exempel kan rodnad och smärta uppträda vid infusionsstället, och utvidningen av de kutana blodkärlen kan ibland orsaka randig erytem ovanför infusionsvenen.

Förteckning över biverkningarna i tabellform

Biverkningarna som observerats med Ilomedin finns i tabellen nedan. De är klassificerade enligt MedDRA (version 14.1). De mest passande MedDRA-termerna har använts för att beskriva en viss reaktion och dess synonymer och relaterade tillstånd.

Biverkningar från kliniska studier är klassificerade efter frekvens. Frekvenserna definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$).

Tabell 1: Biverkningar rapporterade i kliniska studier och under uppföljning av patienter behandlade med Ilomedin efter marknadsintroduktionen.

Organsystem (MedDRA)	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta
Blodet och lymfsystemet			trombocytopeni	
Immunsystemet			överkänslighet	
Metabolism och nutrition		minskad aptit		
Psykiska störningar		apati, förvirringstillstånd	ångest, depression, hallucination	
Centrala och perifera nervsystemet	huvudvärk	yrsel, vertigo, parestesi, bultande känsla, hyperestesi, brännande känsla, rastlöshet, agitation, sedering, sömnhet	konvulsioner*, synkope, tremor, migrän	
Ögon			dimsyn, ögonirritation, ögonsmärta	
Öron och balansorgan				vestibulär dysfunktion
Hjärtat		takykardi*, bradykardi, angina pectoris*	hjärtinfarkt*, hjärtsvikt*, arythmi, extrasystolier,	
Blodkärl	rodnad	blodtryckssänkning*, ökat blodtryck	cerebrovaskulär störning*, cerebrovaskulär ischemi, lungemboli*, djup ventrombos	
Andningsvägar bröstkorg och mediastinum		dyspné*	astma*, lungödem*	hosta
Magtarmkanalen	illamående, kräkningar	diarré, magbesvär, buksmärta	hemorragisk diarré, rektalblödning, dyspepsi, rektala tenesmer, förstoppning eruktation, dysfagi, muntorrhet, dysgeusi	proktit
Lever och gallvägar			gulsot	
Hud och subkutan vävnad	hyperhidros		klåda	
Muskuloskeletala systemet och bindväv		smärta i käken, trismus, myalgi,	tetani, muskelspasmer, hypertoni	

Organsystem (MedDRA)	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta
		artralgi		
Njurar och urinvägar			njursmärta, vesikala tenesmer, onormal urin, dysuri, uropati	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		smärta, pyrex, förhöjd kroppstemperatur, värmekänsla, asteni, allmän olustkänsla, frossa, trötthet, törst, reaktioner vid infusionsstället (erytem, smärta, flebit)		

* livshotande fall och/eller fall med dödlig utgång har rapporterats.

Iloprost kan framkalla angina pectoris, framför allt hos patienter med kranskärslsjukdom.

Risken för blödning är förhöjd vid samtidig användning av trombocyt aggregationshämmande medel, heparin eller antikoagulantia av kumarintyp.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom

Hypotensiva reaktioner kan förekomma såsom även huvudvärk, rodnad i ansiktet, illamående, kräkning, och diarré. Ökning av blodtrycket, bradykardi eller takykardi samt smärta i extremiteter eller rygg är möjliga.

Behandling

Det finns ingen känd antidot.

Inställande av infusionen, uppföljning och symtomatisk behandling rekommenderas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antikoagulantia, Trombocyt aggregationshämmande medel, exkl. heparin, ATC-kod: B01AC11

Iloprost är en syntetisk prostacyklinanalog. Följande farmakologiska påverkan har observerats:

- trombocyt aggregation, adhesion och hämning av frisättning
- dilatation av artierioler och vener
- ökad kapillär densitet och reducering av ökad kärlpermeabilitet i mikrocirkulationen
- aktivering av fibrinolys.

Antiinflammatoriska effekter såsom hämning av leukocytaghesion efter endotelskada och hämning av leukocytagackumulering i det skadade området, såväl som minskad frisättning av tumörnekrosfaktor.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Distribution

Steady-state nivån i plasma uppnås redan vid 10–20 minuter efter att intravenös infusion påbörjats. Iloprostnivån i plasma är i linjär relation till infusionshastigheten. Med en infusionshastighet på 3 ng/kg/min uppnås en plasmanivå på cirka 135 ± 24 pg/ml. På grund av snabb metabolism minskar iloprosts koncentration i plasmat mycket snabbt efter avslutad infusion. Substansens metabola plasmaclearance är cirka 20 ± 5 ml/kg/min. Halveringstiden för den terminala dispositionsfasen i plasma är 0,5 timmar vilket medför att plasmakoncentrationen minskar till mindre än 10 % av steady-statenivån redan 2 timmar efter avslutad infusion.

Interaktioner med andra läkemedel på plasmaproteinbindningsnivå är osannolika eftersom ilprost i huvudsak binds till blodplasmans albumin (proteinbindningsgrad 60 %) och eftersom plasmans ilprostnivå förblir mycket låg. Iloprostbehandlingens påverkan på andra läkemedels metabolism är mycket osannolikt på grund av iloprosts ämnesomsättningsrutter och låga absoluta dos.

Metabolism

Iloprost metaboleras i huvudsak via β -oxidation av karboxylsidokedjan. Iloprost utsöndras inte i oförändrad form. Huvudmetaboliten är tetranor-iloprost som förekommer i urinen i fri och konjugerad form som 4-diastereoisomerer. På basen av djurstudier har tetranor-iloprost har ingen farmakologisk påverkan. *In vitro*-studier visar att iloprosts metaboli i lungorna är likadan efter intravenös administrering och lunginhalation.

Eliminering

Hos personer med normal njur- och leverfunktion kännetecknas elimineringen av ilprost efter intravenös infusion i de flesta fall av en tvåfasig profil med genomsnittliga halveringstider på 3-5 minuter och 15-30 minuter. Totalclearancen av ilprost är cirka 20 ml/kg/min, vilket tyder på extrahepatisk metabolism av ilprost.

En massbalansstudie utfördes på friska frivilliga med ^3H -iloprost. Efter intravenös infusion var det totala utbytet av radioaktivitet 81 %, och utbytet i urin och faeces var 68 % respektive 12 %. Metaboliterna elimineras från plasma och urin i två faser, för vilka halveringstider på cirka 2 och 5 timmar (plasma) respektive 2 och 18 timmar (urin) har beräknats.

Inverkan av patienternas individuella egenskaper

Nedsatt njurfunktion

I en studie med intravenös infusion av ilprost visades patienter med njursvikt i slutstadiet som får intermittent dialysbehandling, ha signifikant lägre clearance (medelvärde för $\text{CL} = 5 \pm 2$ ml/minut/kg) jämfört med vad som observerades hos patienter med njursvikt som inte fick intermittent dialysbehandling (medelvärde för $\text{CL} = 18 \pm 2$ ml/minut/kg).

Nedsatt leverfunktion

Eftersom iloprost i stor utsträckning metaboliseras via levern, påverkas läkemedelsnivåerna i plasma av förändringar i leverfunktionen. I en intravenös studie erhöles resultat från 8 patienter med levercirros. Medelvärdet för clearance av iloprost uppskattas till 10 ml/minut/kg.

Ålder och kön

Ålder och kön har ingen klinisk relevans för farmakokinetiken av iloprost.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studieresultat avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet vid upprepad exponering tyder inte på några särskilda risker för människa.

Prekliniska effekter har konstaterats endast då man använt exponeringar som överstiger den tillräckliga doseringen för en människa så avsevärt, att effekten enbart har en ringa klinisk relevans.

Systemisk toxicitet

I akuta toxicitetsstudier har enstaka intravenösa eller perorala doser av iloprost givit svåra intoxicationssymtom eller dödsfall (intravenös användning) vid doser som låg två gånger högre än den terapeutiska intravenösa dosen. Med tanke på den höga farmakologiska potensen hos iloprost och de absoluta doser som krävs för terapeutiska ändamål, tyder de resultat som erhållits från toxicitetsstudierna inte på någon risk för akuta negativa effekter på människor. Som kunde förväntas av prostacyclin, gav iloprost hemodynamiska effekter (vasodilatation, hudrodnad, hypotension, hämrad trombocytfunktion, dyspné) och allmänna intoxicationssymtom som apati och balansrelaterade förändringar.

I systemiska toxicitetsstudier, med upprepad (kontinuerlig) venös infusion, minskade blodtrycket något vid doser på drygt 14 ng/kg/min, och jämfört med den terapeutiska dosen inträffade svåra, icke-önskade biverkningar (hypotension, andningsstörningar) endast efter mycket höga doser.

Kontinuerlig intravenös/subkutan infusion av iloprost i upp till 26 veckor till gnagare och icke-gnagare orsakade inga organotoxiska effekter vid dosnivåer som översteg den terapeutiska systemiska exponeringen till människor 14-47 -faldigt (baserat på plasmanivåerna). Endast förväntade farmakologiska effekter som hypotension, hudrodnad, dyspné och ökad tarmmotilitet observerades.

Genotoxicitet och tumörigenicitet

In vitro- och *in vivo*-studier för gentoxiska effekter har inte visat någon mutagen potential.

Ingen tumorogen potential observerades för iloprost i tumorigenitetsstudier på råttor och möss.

Reproduktions- och utvecklingstoxicitet

I studier av embryo- och fetotoxicitet på råttor ledde kontinuerlig intravenös administrering av iloprost till anomalier i enstaka falanger på framtassarna hos ett fåtal foster/ungar, utan något dosberoende.

Dessa förändringar betraktas ej som teratogena effekter utan är mest sannolikt relaterade till en iloprostinducerad tillväxthämning till följd av hemodynamiska fetoplacentära förändringar. Troligtvis korrigeras denna tillväxthämning efter födseln. I jämförbara embryotoxicitetsstudier på kaniner och apor observerades inga sådana ånomalier eller andra strukturella rubbningar, även efter avsevärt högre dosnivåer som flera gånger överskred humandosen.

Hos råttor har ytterst små mängder av iloprost observerats utsöndras till bröstmjölken.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Trometamol
Etanol 96 %
Natriumklorid
Saltsyra
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Inkompatibilitetsstudier har inte gjorts med andra än läkemedel som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Koncentrat till infusionsvätska i försäljningsförpackningen 4 år.

Stabilitet i färdigberedd utspädning har bevisats i 12 timmar i rumstemperatur. Ur mikrobiologisk synvinkel borde utspädningen användas omedelbart. Om den inte används omedelbart ansvarar användaren för förvaringstiden och -förhållandena före användningen.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Färglös 1 ml glasampull (glastype I), som innehåller 0,5 ml koncentrat till infusionsvätska.

Förpackningsstorlek: 5 x 0,5 ml.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion <och övrig hantering>

Ilomedin koncentrat till infusionsvätska ska endast användas efter utspädning. På grund av möjligheten till interaktioner ska inga andra läkemedel tillsättas den färdigberedda, utspädda infusionsvätskan.

Den färdigberedda infusionsvätskan ska beredas samma dag för att säkerställa sterilitet, se avsnitt 6.4.

Instruktioner för utspädning

Ampullens innehåll ska omsorgsfullt blandas ut med utspädningsvätskan.

Spädning av Ilomedin för administrering med infusionspump:

För detta ändamål späds innehållet av en Ilomedin ampull på 0,5 ml (= 50 mikrog iloprost) med 250 ml steril 0,9 % natriumkloridlösning eller 5 % glukoslösning. Den färdiga infusionsvätskan innehåller 0,2 mikrog/ml iloprost.

Spädning av Ilomedin för administrering med infusionspump med en 50 ml injektionsspruta:
Då späds innehållet av en Ilomedin ampull på 0,5 ml (dvs. 50 mikrog) med 25 ml steril 0,9 % natriumkloridlösning eller 5 % glukoslösning. Den färdiga infusionsvätskan innehåller 2 mikrog/ml iloprost.

Oanvänd lösning ska kasseras.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Bayer Oy
Pansiovägen 47
20210 Åbo

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

10802

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 14.10.1992
Datum för den senaste förnyelsen: 30.11.2001

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN