

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Yksi 0,5 ml:n ampulli infuusiokonsentraattia sisältää 67 mikrogrammaa iloprostirometamolia, 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 amputaattoririski 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

Ilomediniä 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-infusioneste infusoidaan tavallisesti laskimonsisäisesti infuusiopumpun avulla (esim. Infusomat[®]). Ohjeet laimennosta varten ks. kohta 6.6.

Käyttövalmiin infusionesteen, 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 takyfylaksian kehittymisen vuoksi ja rebound-trombosyyttiaggregaation mahdollisuuden vuoksi hoidon lopussa, vaikka näihin ilmiöihin liittyviä kliinisiä komplikaatioita ei olekaan raportoitu.

Munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Iloprostia eliminoituu vähentyneellä dialyysillä tarvitsevilla munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ja maksakirroosipotilailla. Näiden potilaiden iloprostiannosta tulee pienentää (esim. puoleen annossuosituksista).

Pediatriset potilaat

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

4.3 Vasta-aiheet

- Raskaus ja imetys
- Tilat, joissa iloprostia trombosyyttivaikutukset voivat lisätä verenvuotoriskiä (esim. aktiivivaiheessa oleva peptinen haava, trauma, kallonsisäinen verenvuoto).
- Vaikea sepelvaltimotauti tai epästabili raskausrintakipu
- 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 kehoitettava lopettamaan tupakointi.

Iloprostin erittyminen elimistöstä on vähentynyt potilailla, joilla on dialyysyä 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”.

Tämä lääkevalmiste sisältää pieniä määriä etanolia (alkoholia), alle 100 mg per annos (millilitra).

Erityisvaroitukset

Pediatriset potilaat

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

Laimentamattoman Ilomedinin 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 verihiutaletoittoa, sen käyttö antikoagulanttien (kuten hepariini, hemostaattisiin mekanismeihin vaikuttavat kumariinityyppiset antikoagulantit), trombosyyttiaggregaatiota estävien aineiden (kuten asetyylisalisyylihappo ja muut ei-steroidiset tulehduskipulääkkeet, fosfodiesteriinin 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 kudosaaktivaattorin (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 kudosaaktivaattorin (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

Ilomediniä ei saa käyttää raskauden eikä imetyksen aikana (ks. kohta 4.3).

Raskaus

Iloprostia 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-ikässä 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 koneiden käyttökykyyn

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. Kaikenkaikkiaan 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 iho- ja verisuonten 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 rasisurintakipua etenkin sepelvaltimotautipotilailla.

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon 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.

Infuusion keskeyttämistä, seurantaa ja oireenmukaista hoitoa suositellaan.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antitromboottiset lääkeaineet; Aggregaation estäjät, ATC-koodi: B01AC
Iloprosti on syntetinen prostasykliinianalogi. Seuraavia farmakologisia vaikutuksia on havaittu:

- Trombosyyttiaggregaation, adheesion ja vapautumisreaktion esto
- Pikkualtimoiden ja pikkulaskimoiden laajeneminen
- Hiusuonitiheyden 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. Iloprostin pitoisuus plasmassa on lineaarisessa suhteessa infuusionopeuteen. Infuusionopeudella 3 ng/kg/min saavutetaan plasmapitoisuudeksi noin 135 ± 24 pg/ml. Iloprostin pitoisuus plasmassa alenee erittäin nopeasti infuusion päätyttyä nopeasta metaboloitumisesta johtuen. Aineen metabolinen 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-dia stereo-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. Iloprostia totaali-puhdistuma 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, geenitoksisuutta 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 kliiniseltä kannalta vain vähäinen merkitys.

Systeminen toksisuus

Akuuteissa toksisuuskokeissa, yksittäinen laskimonsisäinen ja suun kautta annettu iloprostiannos aiheuttivat vakavia myrkytysoireita tai kuoleman (IV) annoksilla, joiden suuruus oli noin kaksinkertainen laskimonsisäiseen terapeuttiseen annokseen verrattuna. Kun otetaan huomioon iloprostin suuri farmakologinen teho ja absoluuttiset terapeuttiset 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 terapeuttiseen 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 terapeuttisen 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 tumorigeenisyys

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

Iloprostilla ei havaittu tumorigeenistä vaikutusta rotilla ja hiirillä tehdyissä tumorigeenisyyskokeissa.

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 varoimet 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.

Ilomedinin 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.

Ilomedinin 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

8.5.2018