

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.

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

Ilomediniä tulee käyttää vain tarkassa valvonnassa sairaalassa tai asianmukaisesti varustetulla poliklinikalla.

Raskauden mahdollisuus on poissuljettava ennen hoidon aloittamista.

Käyttövalmiiksi saatettu (ks. kohta 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet) 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 Eriytyiset varotoimet hävittämiseksi ja muut käsittelyohjeet.

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 Eriytyiset varotoimet hävittämiseksi ja muut käsittelyohjeet.

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 Erityiset varotoimet hävittämiseksi ja muut käsittelyohjeet.

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

- Lapset ja nuoret

Käyttö lapsilla ja nuorilla on rajoitettua (ks. kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet).

4.3 Vasta-aiheet

- Raskaus ja imetys
- Yliherkkyys iloprostille tai valmisteeseen muille aineosille.
- Tilat, joissa iloprostin 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

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 dialyysiä vaativa munuaisten vajaatoiminta tai maksan toimintahäiriö (ks. kohdat 4.2 Annostus ja antotapa ja 5.2 Farmakokinetiikka)

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 Vasta-aiheet: verenvuotoriski esim. kallonsisäinen verenvuoto).

Erityisvaroitukset

Tällä hetkellä on vain yksittäisiä raportteja valmisteeseen 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 verihiihutalettoimintaa, sen käyttö antikoagulanttien (kuten hepariini, hemostaattisiin mekanismeihin vaikuttavat kumariinityyppiset antikoagulantit), trombosyyttiaggregaatiota estävien aineiden (kuten asetyylisalisyylihappo ja muut ei-steroidiset tulehduskipulääkkeet, fosfodiesteriäasin 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 Raskaus ja imetys

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

- Raskaus

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

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 tiedossa.

4.8. Haittavaikutukset

Iloprostinin farmakologisesta vaikutusmekanismista johtuen aiheutuu hyvin tavallisia haittavaikutuksia kuten päänsärkyä (68,8 %) tai vasodilataatiosta johtuvaa kasvojen punoitusta (58,0 %) tai maha-suolikanavan oireita (29,7 %). Näitä haittavaikutuksia esiintyy todennäköisimmin hoidon alussa, kun potilaan annosta titrataan hänen sietämälleen yksilölliselle tasolle. Kaikki nämä haittavaikutukset kuitenkin häviävät yleensä nopeasti annosta pienennettäessä.

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

Alla lueteltujen haittavaikutusten (hyvin yleinen $\geq 1/10$, yleinen $1/100 \leq x < 1/10$, melko harvinainen $1/1000 \leq x < 1/100$, harvinainen $1/10\ 000 \leq x < 1/1000$) esiintyvyytiedot on kerätty useammasta lähteestä.

Alla olevassa taulukossa haittavaikutukset on koottu kontrolloiduista kliinisistä tutkimuksista, joissa haittavaikutuksia esiintyi enemmän iloprostiryhmissä (553 potilasta) kuin lumelääkeryhmissä (507 potilasta). Varsinaiset esiintyvyytiedot perustuvat kumulatiiviseen tietokantaan 3325 potilaasta, jotka ovat saaneet iloprostia joko kontrolloiduissa tai kontrolloimattomissa kliinisissä tutkimuksissa tai erityisluvalla. Taulukossa olevia haittavaikutuksia on esiintynyt tavallisesti vanhemmilla ja monisairailla potilailla, jotka sairastavat vaikea-asteista (luokat III ja IV) perifeeristä ahtauttavaa valtimosairautta (PAOD), sekä verisuonten tukkotulehdusta (trombangitis obliterans; TAO) sairastavilla potilailla.

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen $\geq 1/10$	Yleinen $1/100 \leq x < 1/10$	Melko harvinainen $1/1000 \leq x < 1/100$	Harvinainen $1/10\ 000 \leq x < 1/1000$
Aineenvaihdunta- ja ravitsemus		anoreksia		
Psyykkiset häiriöt		apatia	ahdistuneisuus, masennus, hallusinaatiot	
Hermosto	päänsärky	heitehuimaus, pyörrytys, huimaus, parestesia, nipistely, tykytyksen tunne, hyperestesia, polttelu, rauhattomuus, kiihtymys, sedaatio, uneliaisuus	vapina, migreeni, pyörtyminen	
Silmät			epänormaali, hämärtynyt näkökyky, silmä-ärsytys, silmäkipu	
Kuulo ja tasapainoelin				tasapainohäiriö
Sydän		bradykardia	rytmihäiriö, ekstrasystole,	

			sydäninfarkti	
Verisuonisto	punoitus	hypotensio	aivoverenkiertohäiriö, iskemia, syvä laskimotromboosi, keuhkoembolia	
Hengityselimet, rintakehä ja välirikarsina			astma	yskä
Ruoansulatuselimistö	pahoinvointi oksentelu	ripuli, vatsaoireet, vatsakipu	dyspepsia, tenesmi, ummetus, röyhtäily, nielemishäiriö, verinen ripuli, verenvuoto peräsuolesta, suun kuivuus, makuistinten muutokset	proktiitti
Maksa ja sappi			keltaisuus	
Iho ja ihonalainen kudos	hikoilu		kutina	
Luusto, lihakset ja sidekudos		leukakipu, lihassärky, leukalukko, nivelkipu	tetania, lihaskouristukset, hypertonია	
Munuaiset ja virtsatiet			munuaiskipu, urogenitaalinen tenesmi, muutokset virtsassa, dysuria, virtsatiesairaus	
Yleisireet ja antopaikassa todettavat haitat		paikallinen kipu, yleinen kipu, kuume, kohonnut (kehon) lämpö, yleinen lämmöntunne, heikkous, yleinen huono olo, vilunväreet, väsymys, jano, pistoskohdan reaktio (eryteema, kipu, flebiitti)		

Haittavaikutukset on esitetty taulukossa MedDRA-järjestelmän (versio 8.0) mukaan. Synonyymeja tai sairauksiin liittyviä muita tiloja ei ole lueteltu, mutta myös ne tulee ottaa huomioon.

Muita haittavaikutuksia ovat allergiset reaktiot, sekavuustilat, takykardia ja kohonnut verenpaine. Yksittäisiä hengenahdistustapauksia (dyspnea) on raportoitu, samoin on yksittäisiä raportteja keuhkoödeemasta tai sydänkohtauksesta iäkkäillä potilailla, jotka sairastavat edennyttä ateroskleroosia. Iloprosti voi aiheuttaa rasisurintakipua etenkin sepelvaltimotautipotilailla. Verenpaineen alenemista on myös raportoitu pienillä iloprostiannoksilla.

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

Tiedot markkinoille tulon jälkeen:

- Hermosto

Hyvin harvinainen: kouristukset

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, seuranta ja oireenmukaista hoitoa suositellaan.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antitromboottiset lääkeaineet; Aggregaation estäjät, ATC-koodi: B01AC

Iloprosti on synteettinen prostasykliinianalogi. Seuraavia farmakologisia vaikutuksia on havaittu:

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

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

5.2 Farmakokinetiikka

- 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 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.

- **Metabolia**

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-diastereo-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. Iloprostin 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 $\text{CL} = 5 \pm 2$ ml/minuutti/kg) verrattuna postilaisiin, joilla munuaisten vajaatoimintaa ei hoidettu toistuvasti dialyysihoidolla (keskimääräinen $\text{CL} = 18 \pm 2$ 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.

- **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 terapeutit 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 tuumorigeenisyys**

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

Iloprostilla ei havaittu tuumorigeenistä vaikutusta rotilla ja hiirillä tehdyissä tuumorigeenisyyskokeissa.

- **Lisääntymistoksisuus**

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.

Interaktionriskin 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

14.10.1992/30.11.2001

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

03.01.2011