

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ilomedin 20 mikrogram/ml, konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml Ilomedin konsentrat til infusjonsvæske 20 mikrogram/ml inneholder 27 mikrogram iloprosttrometamol tilsvarende 20 mikrogram iloprost.

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder etanol.

Dette legemidlet inneholder natrium.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.
Oppløsningen er klar og uten partikler.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Alvorlig kronisk perifer sirkulasjonsinsuffisiens, med truende gangren eller risiko for amputasjon når karkirurgi eller intervensjonsradiologisk behandling ikke er mulig eller er kontraindisert.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen skal bare finne sted på sykehus med kompetanse i behandling av arteriesykdommer i ekstremitetene.

Preparatet skal bare anvendes etter fortynning som intravenøs infusjon (se pkt. 6.6). Administreringen skjer som intravenøs infusjon ved hjelp av infusjonspumpe. Ny infusjonsoppløsning skal tilberedes hver dag. Dosen justeres i henhold til individuell toleranse innenfor området 0,5 til 2 ng iloprost/kg kroppsvekt/minutt i løpet av 6 timer daglig. Kontinuerlig infusjon under 6 timer/dag anbefales ikke. Varigheten av behandlingen er maks. 4 uker. Innholdet i ampullen og fortynningsvæsken skal blandes grundig.

Blodtrykk og hjerterefrekvens skal måles ved behandlingsstart og ved hver økning av dosen.

Dosen bestemmes i løpet av de 2-3 første dagene i henhold til individuell toleranse. For å klarlegge dette startes behandlingen med en infusjonshastighet på 0,5 ng/kg/minutt i 30 minutter. Dosen kan deretter økes i intervaller på 30 minutter i trinn på 0,5 ng/kg/minutt opp til 2,0 ng/kg/minutt. Den nøyaktige infusjonshastigheten skal bestemmes ut fra kroppsvekten slik at den gir en tilførsel i området 0,5 til 2,0 ng/kg/minutt (se tabellen nedenfor for bruk av infusjonspumpe).

Avhengig av forekomsten av bivirkninger, så som hodepine og kvalme eller et uønsket blodtrykksfall, skal infusjonshastigheten reduseres inntil en tolererbar dose er funnet. Behandlingen skal fortsette, vanligvis i 4 uker, med den dosen som ble tolerert i løpet av de første 2-3 dagene. Dersom bivirkningene er alvorlige, skal infusjonen avbrytes.

Infusjonshastighet (ml/time) for ulike doser ved hjelp av infusjonspumpe

Vanligvis infunderes den bruksklare infusjonsløsningen intravenøst ved hjelp av en infusjonspumpe (for eksempel Infusomat®). Når det gjelder fortynning ved bruk i infusjonspumpe, se pkt. 6.6. Instruksjoner vedrørende bruk og håndtering.

Den riktige infusjonshastigheten skal bestemmes i henhold til tabellen under for å få en dose innenfor området 0,5 til 2,0 ng/kg/minutt.

Tabellen under kan brukes til å beregne infusjonshastigheten etter pasientens individuelle vekt og dosen som skal infunderes.

Interpoler i henhold til pasientens kroppsvekt, og innstill deretter infusjonshastigheten i henhold til ønsket dose i ng/kg/minutt.

Kroppsvekt (kg)	Dose (ng/kg/minutt)			
	0,5	1,0	1,5	2,0
Infusjonshastighet (ml/time)				
40	6,0	12,0	18,0	24,0
50	7,5	15,0	22,5	30,0
60	9,0	18,0	27,0	36,0
70	10,5	21,0	31,5	42,0
80	12,0	24,0	36,0	48,0
90	13,5	27,0	40,5	54,0
100	15,0	30,0	45,0	60,0
110	16,5	33,0	49,5	66,0

- Pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon

Hos pasienter med nyresvikt som trenger dialyse og hos pasienter med levercirrhose reduseres utskillelsen av iloprost. Hos disse pasientene skal dosen halveres (f.eks. en halvering av den anbefalte dosen).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet for iloprost eller overfor et eller flere av hjelpestoffene. Tilstander hvor iloprosts hemmende effekt på trombocyttaggregasjonen kan øke risikoen for blødninger som ved ulcus pepticum, trauma og intrakranielle blødninger. Alvorlig koronar arteriesykdom, f.eks. ustabil angina pectoris. Myokardinfarkt innenfor de siste 6 måneder, akutt eller kronisk hjerteinsuffisiens (NYHA II-IV), alvorlige hjerterytmeforstyrrelser og lungestuvning.

Graviditet og amming.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Spesielle advarsler

Før behandling av kvinner bør svangerskap utelukkes (risiko for fosterskade se pkt. 4.6).

Operasjon bør ikke utsettes til fordel for et behandlingsforsøk med preparatet hos pasienter som trenger akutt amputasjon f.eks. ved infisert gangren.

Forsiktighet bør utvises hos pasienter med hypotensjon, levercirrhose og hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon som krever dialyse. Elimineringen av Iloprost er redusert hos pasienter med nedsatt leverfunksjon og hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon som krever dialyse (se pkt. 4.2 og 5.2).

Pasienter med signifikant hjertesykdom bør være under nøye overvåking. Mulighet for ortostatisk blodtrykksfall når pasienten reiser seg etter infusjon.

Hos pasienter med en cerebrovaskulær hendelse (f.eks. forbigående iskemisk anfall) i løpet av de siste 3 månedene må fordelene ved behandlingen veies nøye opp mot risikoen (se også pkt. 4.3). Kontraindikasjoner: blødningsrisiko, for eksempel intrakraniell hemoragi).

På grunn av faren for interaksjon skal ingen andre legemidler tilføres infusjonsoppløsningen.

Spesielle forholdsregler

Foreløpig foreligger det bare sporadiske rapporter fra bruk hos barn og ungdom.

Oralt inntak eller kontakt med slimhinner skal ikke forekomme. Hudkontakt skal unngås ettersom iloprost kan fremkalle hudrødme. I tilfelle hudkontakt skal det aktuelle området umiddelbart skylles med store mengder vann eller natriumkloridoppløsning.

Hjelpestoffer

Ilomedin inneholder etanol:

Dette legemidlet inneholder 1,62 mg alkohol (etanol 96%) i hver ml. Mengden per 1 ml av dette legemidlet tilsvarer mindre enn 0,04 ml øl eller 0,02 ml vin.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver ml, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Iloprost kan ha en additiv effekt på den antihypertensive effekten av betablokkere, kalsiumantagonister, ACE hemmere og vasodilatorer. Disse funnene har ikke vært reproducerbare hos forsøkspersoner. Ved sterkt blodtrykksfall skal iloprost dosen reduseres.

Iloprosts hemmende effekt på trombocytffunksjonen kan innebære økt blødningsrisiko ved samtidig bruk av heparin eller kumarinlignende antikoagulantia. Sammen med andre trombocyttaggregasjonshemmere (acetylsalisylsyre, NSAIDs og fosfodiesterasehemmere) kan iloprost gi en additiv effekt, derfor skal disse kombinasjonene unngås. Oppstår det blødninger under behandlingen skal infusjonen av iloprost straks opphøre. Se også pkt. 5.3.

Peroral premedisinering med acetylsalisylsyre opptil 300 mg per dag i en periode på 8 dager hadde ingen innvirkning på iloprosts farmakokinetikk. Studier på mennesker viser at infusjoner med iloprost ikke påvirker farmakokinetikken av gjentatte perorale doser av digoksin på pasienter, og iloprost har ingen innvirkning på farmakokinetikken til samtidig administrert tPA.

Til tross for at det ikke er gjennomført kliniske studier, viste in vitro-studier som undersøkte det inhibitoriske potensialet til iloprost på aktiviteten av cytokrom P450-enzym, at det ikke kan forventes noen signifikant hemming av stoffets metabolisme via disse enzymene ved administrering av iloprost.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Iloprost er kontraindisert ved graviditet (se pkt. 4.3). Sikkerheten ved bruk under graviditet er ikke klarlagt da erfaring fra mennesker er utilstrekkelig. Iloprost kan stimulere kontraksjoner i uterus. Risiko for hypoksi foreligger hos fosteret ved hypotensjon hos moren samt ved nedsatt perfusjon av uterus som følge av at blodtilførselen omfordelles ved perifer vasodilatasjon. I studier på rotte er det påvist embryotoksiske effekter. Dette kan antagelig tilskrives hemodynamiske forandringer i foster-placenta-sirkulasjonen. Tilsvarende effekter ble ikke sett hos kanin eller ape. Se forøvrig pkt. 5.3. Da

potensiell risiko ved terapeutisk bruk under svangerskapet ikke er kjent, bør fertile kvinner benytte effektiv prevensjon under behandlingen.

Amming

Amming er kontraindisert ved bruk iloprost (se pkt. 4.3). Det er ikke kjent om iloprost utskilles i human brystmelk. Svært små mengder iloprost utskilles i melk hos rotter.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Forsiktighet bør utvises ved innledende fase av behandlingen og inntil eventuelle effekter er klarlagt. Hos pasienter som får symptomer på lavt blodtrykk som svimmelhet, kan evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner bli påvirket.

4.8 Bivirkninger

Den totale sikkerhetsprofilen til Ilomedin er basert på data fra etter markedsføring og samlede data fra kliniske studier. Insidensene (ujusterte) er basert på en kumulativ database med 3325 pasienter som har fått iloprost enten i kontrollerte eller ikke-kontrollerte kliniske studier eller i et ”compassionate use”-program med stort sett eldre og multimorbide pasienter med kronisk perifer sirkulasjonsinsuffisiens i de avanserte stadiene III og IV, og hos pasienter med thrombangiitis obliterans., se tabell 1.

Bivirkningene som er hyppigst sett ($\geq 10\%$) hos pasienter som mottar iloprost i kliniske studier er hodepine, ”flushing”, kvalme, oppkast og hyperhidrose. Disse opptrer mest sannsynlig ved behandlingsstart når dosen titreres for å finne dosen som tolereres best for den enkelte pasient. Alle disse bivirkningene forsvinner imidlertid vanligvis raskt ved dosereduksjon.

En annen gruppe bivirkninger er relatert til lokale reaksjoner på infusjonsstedet. Blant annet kan rødhet på infusjonsstedet og smerte oppstå på infusjonsstedet, eller kutan vasodilatasjon kan føre til stripeformet erytem over infusjonsvenen.

Bivirkninger i tabellform

Bivirkningene er klassifisert etter organklassesystem (MedDRA versjon 14.1) og listet i henhold til frekvenser definert i henhold til følgende konvensjon: svært vanlige $\geq 1/10$, vanlige $\geq 1/100$ til $< 1/10$, mindre vanlige $\geq 1/1000$ til $< 1/100$ og sjeldne $\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$.

Tabell 1: Bivirkninger rapportert i kliniske studier eller etter markedsføring hos pasienter behandlet med Ilomedin.

MedDRAs organklasser	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne
Sykdommer i blod og lymfatiske organer			Trombocytopeni	
Forstyrrelser i immunsystemet			Overfølsomhet	
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Nedsatt appetitt		
Psykiatriske lidelser		Apati Forvirret tilstand	Angst Depresjon Hallusinasjon	
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Svimmelhet Vertigo Parestesi Dunkende følelse Hyperestesi Brennende følelse Rastløshet Agitasjon Sedasjon Døsighet	Kramper* Synkope Tremor Migrene	
Øyesykdommer			Tåkesyn Øyeirritasjon Øyesmerte	
Sykdommer i øre- og labyrint				Vestibulær forstyrrelse
Hjertesykdommer		Takykardi* Bradykardi Angina pectoris*	Myokardinfarkt* Hjertesvikt* Arytmi Ekstrasystoler	
Karsykdommer	“Flushing”	Hypotensjon* Økt blodtrykk	Cerebrovaskulær hendelse*/ Cerebral iskemi Lungeembolisme* Dyp venetrombose	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thoraks og mediastinum		Dyspné*	Astma* Lungeødem*	Hoste
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme Oppkast	Diaré Magebesvær Magesmerter	Hemoragisk diaré Rektal blødning Dyspepsi Anale tenesmer Forstoppelse Eruktasjon Dysfagi Munntørrehet Dysgeusi	Proktitt
Sykdommer i lever			Gulsott	

MedDRAs organklassesystem og galleveier	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne
Hud- og underhudssykdom mer	Hyperhidrose		Pruritus	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Smerte i kjeve/trismus Myalgi Artralgi	Tetani Muskelspasmer Hypertoni	
Sykdommer i nyre og urinveier			Nyresmerte Blæretenesmer Unormal urin Dysuri Urinveissykdom	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjons- stedet		Smerte Pyreksi Økt kroppstemperatur Varmefølelse Asteni Malaise Frysninger Fatigue/Tretthet Tørste Reaksjoner på infusjonsstedet (erytem, smerte eller flebitt på infusjonsstedet)		

*Det er sett livstruende og/eller dødelig tilfeller

Iloprost kan utløse angina pectoris, spesielt hos pasienter med koronarsykdom.

Risikoen for blødning øker hos pasienter som samtidig tar legemidler som hemmer plateaggregering, heparin eller antikoagulantia av kumarintypen.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer

Det kan forventes en hypotensiv reaksjon, sammen med hodepine, ”flushing” kvalme, oppkast og diaré. Det kan muligvis oppstå økning i blodtrykket, bradykardi, takykardi og smerter i ekstremiteter og rygg.

Behandling

Noe spesifikt antidot er ikke kjent.

Ved alvorlig tegn på overdosering skal infusjonen av iloprost avbrytes (se også pkt. 4.2 og 4.8) overvåking og symptomatisk behandling anbefales

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1. Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Hemmere av blodplateaggregasjon, ekskl. heparin. ATC-kode: B01A C11

Virkningsmekanisme: Iloprost er en prostacyklinanalog. Iloprost virker gjennom å spesifikt binde seg til cellenes prostacyclinreseptorer og derigjennom øke intracellulært cAMP. Mulighetene for å lege iskemiske skader forbedres gjennom gunstig påvirkning av mikrosirkulasjon i iskemisk vev. Den eksakte virkningsmekanisme er ikke kjent, men flere observerte effekter anses å bidra til virkningen. Det er bl.a. sett at aktivering, aggregasjon og adhesjon av trombocytter hemmes og at frisetting av cytotoxiske og vasokonstringerende stoffer reduseres. Likeledes reduseres frisetting av frie radikaler og proteolytiske enzymer fra leukocytter. Arterioler og små vener dilateres. Fibrinolysen aktiveres og endotelcellenes funksjon beskyttes (f.eks. reduksjon av kapillærpermeabiliteten).

5.2. Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Iloprost administreres som intravenøs infusjon.

Distribusjon

Steady-state nivåer i plasma nås så tidlig som 10-20 minutter etter starten av den intravenøse administrasjonen. Plasma nivået er lineært relatert til infusjonshastigheten. Plasma nivåer på omkring 135 +/- 24 pg/ml oppnås etter en infusjonshastighet på 3ng/kg/minutt.

Proteinbinding: Iloprost bindes i hovedsak til albumin og plasmabindningsgraden er ca. 60 %.

Biotransformasjon

Iloprost metaboliseres hovedsaklig via betaoksidasjon av karboksylgruppen i sidekjeden. Metaboliseringsclearance av substansen fra plasma er omtrent 20 +/- 5 ml/kg/minutt. Halveringstiden for den terminale fordelingsfasen fra plasma er omtrent 0,5 timer. Dette medfører at substansnivået faller til mindre enn 10 % av likevektskonsentrasjonen i løpet av 2 timer etter infusjonen.

Eliminasjon

Intet av uendret substans utskilles. Hovedmetabolitten er tetranor-iloprost som finnes i urinen i fri og konjugert form som 4 diastereomere. Tetranor-iloprost er farmakologisk inaktiv.

80 % av iloprost metabolittene utskilles via nyrene og 20 % via galle. Metabolittene utskilles fra plasma og med urin i 2 faser hvor halveringstidene er beregnet til omkring 2 og 5 timer (plasma) og 2 og 18 timer (urin).

Alder og kjønn: Farmakokinetikken for iloprost er uavhengig av alder og kjønn.

Nedsatt nyre- og leverfunksjon: Imidlertid reduseres clearance av iloprost med en faktor på 2-4 hos pasienter med levercirrhose og hos pasienter med kronisk nyresvikt.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet eller karsinogenitet.

- Systemisk toksisitet

Basert på resultatene fra akutte toksisitetstudier av enkeltdoser, er risikoen for akutt toksisitet hos menneske liten hvis en tar i betraktning den dosen som gis til pasienter ved terapeutisk bruk samt den maksimale mengden substans pr. ampulle.

I toksisitetsstudier med kontinuerlig intravenøs infusjon, ble bivirkninger (f.eks. hypotensjon) kun observert ved langt høyere eksponering enn det som er aktuelt ved human bruk. Dette indikerer liten relevans til terapeutisk bruk.

- **Reproduksjonstoksikologi**

Det ble ikke påvist effekter på fertilitet hos hunn- eller hanndyr, på reproduksjonsevne eller på postnatal utvikling hos rotte. Studier av embryoføtal utvikling hos rotte ved doser tilsvarende human terapeutisk dose viste doseavhengige misdannelser av tær hos enkelte individer. Slike forandringer er ikke sett i studier av embryoføtal utvikling hos kanin og ape. Det kan tyde på at misdannelsene heller skyldes hemodynamiske forandringer i placentafunksjonen, enn direkte teratogen effekt av iloprost. (se pkt. 4.6).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Trometamol, etanol 96 %, natriumklorid, saltsyre 1 N, vann til injeksjonsvæsker.

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

4 år

Den ferdig blandede oppløsningen er stabil i 24 timer.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Ampuller med volum på henholdsvis 1 ml og 2,5 ml ml, glass type I, fargeløst. 1 ampulle 20 mikrogram/ml inneholder 1 henholdsvis 2,5 ml konsentrat til infusjonsvæske (20 mikrogram resp. 50 mikrogram iloprost). Pakningsstørrelser: 5 x 1 ml ampuller og 5 x 2,5 ml ampuller.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ilomedin 20 skal bare brukes etter fortynning.

På grunn av faren for interaksjoner skal det ikke tilføres noen legemidler til den bruksklare infusjonsoppløsningen.

Den bruksklare infusjonsoppløsningen skal klargjøres hver dag, for å sikre at oppløsningen er steril.

- **Instruksjoner vedrørende fortynning**

For intravenøs bruk fortynnes innholdet av en 2,5 ml (20 mikrogram/ml) ampulle (50 mikrogram) Ilomedin med steril natriumklorid infusjonsvæske 9 mg/ml eller glukose infusjonsvæske 50 mg/ml til

et sluttvolum for infusjon på 250 ml, og innholdet av en 1 ml ampulle (20 mikrogram) av Ilomedin fortynnes med steril natriumklorid infusjonsvæske 9 mg/ml eller glukose infusjonsvæske 50 mg/ml til et sluttvolum for infusjon på 100 ml. Innholdet av ampullen og fortynningsmidlet skal blandes godt. Vanligvis administreres den ferdige infusjonsoppløsningen som inneholder 0,2 mikrogram iloprost/ml intravenøst over en periode på 6 timer/daglig via en perifer vene eller et sentralvenøst kateter ved hjelp av en infusjonspumpe.

Volum konsentrat	Mengde iloprost	Fortynnes til totalvolum	Konsentrasjon av iloprost etter fortynning
2,5 ml ampuller	50 mikrogram	250 ml	0,2 mikrogram/ml
1,0 ml ampuller	20 mikrogram	100 ml	0,2 mikrogram/ml

Unngå å få Ilomedin på slimhinner og hendene ettersom dette kan føre hudrødme. I tilfelle hudkontakt skal det aktuelle området umiddelbart skylles med store mengder vann eller natriumkloridoppløsning.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Bayer AB
Box 606
SE-169 26 Solna

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

97-1628

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 02.05.99
Dato for siste fornyelse: 05.02.2009

10. OPPDATERINGSDATO

14.10.2022