

## PRODUKTRESUMÉ

### 1 LÄKEMEDLETS NAMN

Ilomedin 20 mikrogram/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

### 2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml innehåller 27 mikrogram iloprosttrometamol motsvarande 20 mikrogram iloprost.

#### Hjälpämne med känd effekt

Etanol

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3 LÄKEMEDELSFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Lösningen är klar och fri från partiklar.

### 4 KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Svår kronisk perifer cirkulationsinsufficiens, där amputationsrisk föreligger och där kärlkirurgisk eller interventionell radiologisk behandling ej är möjlig eller kontraindicerad.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

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

Ilomedin ska endast användas efter utspädning enligt instruktion i avsnitt 6.6 och ny infusionslösning ska beredas varje dag. Administrering sker som intravenös infusion med hjälp av infusionspump.

Innehållet i ampullen och spädningsvätskan ska blandas omsorgsfullt.

Blodtrycket ska kontrolleras vid början av behandlingen samt vid varje dosökning.

Under de första 2–3 dagarna fastställs den individuellt tolererade dosen. Infusionshastigheten beräknas med hänsyn tagen till kroppsvikten så att den tolererade infusionshastigheten befinner sig inom intervallet 0,5 till 2,0 ng/kg/min (se tabell nedan). Behandlingen inleds med en infusionshastighet av 0,5 ng/kg/min under 30 minuter. Infusionshastigheten ökas sedan om patienten så tolererar stegvis med 0,5 ng/kg/min till maximalt 2,0 ng/kg/min i intervaller om 30 minuter. Dosen justeras genom att ändra infusionshastigheten som styrs av toleransen.

Uppkommer biverkningar såsom huvudvärk, illamående eller blodtrycksfall reduceras dosen till högsta tolererade. Infusionen ska avbrytas om allvarliga biverkningar uppkommer. Behandlingstiden är 6 timmar/dag i max 4 veckor. Kontinuerlig infusion längre än 6 timmar/dag skall ej ges.

### Infusionshastigheter (ml/tim) för olika doser vid användning av infusionspump.

Vanligtvis infunderas den färdigberedda infusionslösningen intravenöst med hjälp av en infusionspump (t.ex. Infusomat®). För instruktion till utspädning inför användning med infusionspump, se avsnitt 6.6.

Erforderlig infusionshastighet bestäms enligt nedanstående schema för att erhålla en dos inom intervallet 0,5 till 2,0 ng/kg/min.

Följande tabell kan användas till att beräkna den infusionshastighet som motsvarar patientens individuella vikt och den dos som ska infunderas. Interpolera för att erhålla patientens faktiska kroppsvikt, sätt därefter infusionshastigheten till den önskade dosen i ng/kg/min

0,5                      1                      1,5                      2

Kroppsvikt (kg)	Dos (ng/kg/min)			
	0,5	1,0	1,5	2,0
	Infusionshastighet (ml/tim)			
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

- Patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion  
Hos patienter med njurinsufficiens som kräver dialys och hos patienter med levercirrhos är eliminationen av iloprost nedsatt. För dessa patienter är dosreduktion (t.ex. halva den rekommenderade dosen) nödvändig.

#### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot det aktiva innehållsämnet eller mot något hjälpämne  
Tillstånd där iloprosts hämmande effekt på trombocyttaggregationen kan öka risken för blödning såsom vid ulcus pepticum, trauma och intrakraniella blödningar.  
Svår kranskärslsjukdom eller instabil angina pectoris; Hjärtinfarkt inom de senaste sex månaderna; Akut eller kronisk hjärtsvikt (NYHA II-IV), Svår arytm, misstänkt lungödem.

Graviditet och amning

#### **4.4 Varningar och försiktighet**

##### **Särskilda varningar**

Hypotension. Levercirrhos. Patienter med nedsatt njurfunktion som kräver dialys.

Eliminationen av iloprost är reducerad hos patienter med nedsatt leverfunktion och hos patienter med njursvikt som kräver dialys (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Myokardinfarkt inom 6 månader före behandling. Patienter med angina pectoris kräver extra uppmärksamhet. Operation bör ej försenas hos patienter som behöver brådskande amputation såsom vid infekterade gangrän. Patienter med lågt blodtryck bör observeras noggrant så att inte ytterligare hypotension uppträder och patienter med signifikant hjärtsjukdom bör noga monitoreras.

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

För patienter som haft cerebrovaskulär åkomma (t.ex. transitorisk ischemisk attack, stroke) under de senaste tre månaderna ska en noggrann risk-nytta utvärdering göras (se också avsnitt 4.3: risk för blödningar, t.ex. intrakraniella blödningar).

### **Särskilda försiktighetsåtgärder**

Det finns för tillfället endast enstaka rapporter om användning på barn och ungdomar tillgängliga.

Oralt intag och kontakt med slemhinnor ska undvikas.

Hudkontakt med Ilomedin ska undvikas eftersom iloprost kan framkalla hudrodnader. I händelse av hudkontakt ska det påverkade området omedelbart tvättas med rikliga mängder vatten eller koksaltlösning.

### **Hjälpämnen**

Ilomedin innehåller etanol:

Detta läkemedel innehåller 1,62 mg alkohol (etanol 96 %) per ml. Mängden i 1 ml av detta läkemedel motsvarar mindre än 0,04 ml öl eller 0,02 ml vin.

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

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Ilomedin kan ha en additiv effekt på den antihypertensiva effekten av beta-blockare, kalciumantagonister, ACE-hämmare och vasodilaterare.

Iloprosts hämmande effekt på trombocytfunktionen kan teoretiskt sett innebära ökad blödningsrisk vid samtidig användning av heparin eller kumarinliknande antikoagulantia. Tillsammans med andra trombocyttaggregationshämmare (acetylsalicylsyra, NSAIDs, fosfodiesterashämmare) och vasodilaterare av nitrotyp kan iloprost ha en additiv eller superadditiv effekt, vilket kan leda till en ökad blödningsrisk. Om detta inträffar ska administreringen av iloprost stoppas.

Oral premedicinering med acetylsalicylsyra upp till 300 mg per dag under en period om 8 dagar hade ingen inverkan på iloprosts farmakokinetik. Resultat från humanstudier visar att iloprostinfusioner inte påverkar farmakokinetiken av underhållsdoser med digoxin hos patienter och att iloprost inte har någon inverkan på farmakokinetiken av samtidigt administrerat t-PA.

Inga kliniska studier har utförts om iloprosts hämmande effekt av cytokrom P450 enzymer, däremot har *in vitro*-studier visat att ingen relevant hämning av läkemedelsmetabolism via dessa enzymer förväntas av iloprost.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

##### *Graviditet*

Det finns inga adekvata data för användning av iloprost hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxicitet hos råttor men inte hos kaniner eller apor (se avsnitt 5.3).

Den potentiella risken för människor är okänd. Ilomedin är kontraindicerat under graviditet. Kvinnor i fertil ålder bör använda effektiva preventivmetoder under behandlingen.

##### *Amning*

Det är ej känt huruvida iloprost passerar till bröstmjolk. Läkemedlet får ej administreras till ammande mödrar.

#### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Försiktighet bör iaktas under behandlingens inledningsskede, till dess eventuella individuella effekter har fastställts. Hos patienter som får hypotensiva symtom som yrsel, kan förmågan att framföra fordon eller använda maskiner påverkas.

#### **4.8 Biverkningar**

##### **Sammanfattning av säkerhetsprofilen**

Ilomedins säkerhetsprofil baseras på data från övervakning efter lansering och på poolade data från kliniska studier. Incidenserna baseras på den kumulativa databasen med 3325 patienter som fått iloprost antingen i kontrollerade eller icke-kontrollerade kliniska prövningar eller i ett s.k. *compassionate use*-program för generellt äldre och multisjuka patienter med perifer arteriell ocklusiv sjukdom (PAOD) i de framskridna stadierna III och IV, samt patienter med tromboangitis obliterans (TAO). Se tabell 1 för ytterligare information.

De vanligast förekommande biverkningarna ( $\geq 10\%$ ) hos patienter som fått iloprost i kliniska studier är huvudvärk, flush, illamående, kräkningar och hyperhidros. Dessa biverkningar kan förekomma under dositeringen i början av behandlingen, då den högsta tolererbara dosen fastställs för patienten. Dock är alla dessa biverkningar snabbt övergående vid dosreduktion.

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

##### **Lista över biverkningar i tabellform**

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

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

**Tabell 1: Biverkningar rapporterade i kliniska prövningar eller under uppföljning av patienter behandlade med Ilomedin efter lansering**

Organsystem (MedDRA)	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta
<b>Blodet och lymfsystemet</b>			Trombocytopeni	
<b>Immunsystemet</b>			Överkänslighet	
<b>Metabolism och nutrition</b>		Minskad aptit		
<b>Psykiska störningar</b>		Apati, förvirringstillstånd	Oro, depression, hallucination	
<b>Centrala och perifera nervesystemet</b>	Huvudvärk	Yrsel / vertigo, parestesi / bultande känsla / hyperestesi / brännande känsla, rastlöshet / agitation, sedering, sömnighet	Konvulsioner*, synkope, tremor, migrän	
<b>Ögon</b>			Dimsyn, ögonirritation, ögonsmärta	
<b>Öron och balansorgan</b>				Vestibulär dysfunktion
<b>Hjärtat</b>		Takykardi*, bradykardi, angina pectoris*	Hjärtinfarkt*, hjärtsvikt*, arytmi, extrasystolier,	
<b>Blodkärl</b>	Flush	Blodtryckssänkning* ökat blodtryck	Cerebrovaskulär skada* / cerebrovaskulär ischemi, lungemboli*, djup ventrombos	
<b>Andningsvägar bröstorg och mediastinum</b>		Dyspné*	Astma*, lungödem*	Hosta
<b>Magtarmkanalen</b>	Illamående, kräkningar	Diarré, obehag i buken / buksmärter	Hemorragisk diarré, rektalblödning, dyspepsi, rektala tenesmer, förstoppning eruktation, dysfagi, muntorrhet, dysgeusi	Proktit
<b>Lever och gallvägar</b>			Gulsot	
<b>Hud och subkutan vävnad</b>	Hyperhidros		Klåda	
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>		Smärta i käken / trismus, myalgi / artralgi	Tetani / muskelpasmer, hypertoni	

Organsystem (MedDRA)	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta
Njurar och urinvägar			Njursmärta, vesikala tenesmer, onormal urin, dysuri, rubbningar i urinala regionen	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Smärta, pyrexia / förhöjd kroppstemperatur, värmekänsla, asteni / allmän olustkänsla, frossa, utmattning / trötthet, törst, reaktioner vid infusionsstället (erytem, smärta och flebit vid infusionsstället)		

\* 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 hos patienter som samtidigt står på trombocytagerationshämmande medel, heparin eller antikoagulantia av kumarintyp.

En grupp biverkningar är förknippad med reaktioner vid infusionsstället. T.ex. kan rodnad och smärta vid infusionsstället förekomma, eller kutan vasodilatation som kan orsaka randigt erytem ovanför infusionsvenen.

#### 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

Läkemedelsverket  
 Box 26  
 751 03 Uppsala  
[www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)

#### 4.9 Överdoser

Symptom på överdosering:

Hypotensiva reaktioner kan förekomma liksom uttalad rodnad i ansiktet, kraftig huvudvärk, illamående, kräkning, krampliknande magsmärta och diarré. Ökning av blodtrycket, bradykardi eller takykardi, smärta i extremiteter eller rygg.

## Behandling

Vid dessa symptom ska infusionen avbrytas och symptomatiska åtgärder insättas. Det finns ingen känd antidot mot denna produkt.

## 5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Trombocytaggregationshämmande medel, exkl. heparin, ATC-kod: B01AC11

Den verksamma substansen i Ilomedin är iloprost, som är en prostacyklinanalog. Iloprost utgörs av en blandning av två diastereomerer, varav den ena är mer farmakologiskt aktiv. Möjligheterna för läkning av ischemiska skador förbättras genom gynnsam påverkan av mikrocirkulationen i ischemisk vävnad. Iloprost verkar genom att specifikt bindas till cellernas prostacyclinreceptorer och därigenom öka cAMP. Den exakta verkningsmekanismen är inte känd, men ett flertal observerade effekter anses bidra till verkan. Det har t ex visats att aktivering, aggregation och adhesion av trombocyter hämmas och att frisättningen av cytotoxiska och vasokonstringerande ämnen reduceras. Likaså reduceras frisättningen av fria syreradikaler och proteolytiska enzym från leukocyter efter endotelial skada. Arterioler och små vener dilateras, fibrinolys aktiveras och endotelcellernas funktion skyddas (t ex reducering av ökad kärlpermeabilitet).

### 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Iloprost administreras som intravenös infusion och ett linjärt samband föreligger mellan infusionshastighet och uppnående av steady-state-nivån, vilket sker inom 10–20 minuter. Nivån är ca 150 pg/ml vid en infusionshastighet av 3 ng/kg/min. Iloprost binds i huvudsak till albumin och plasmaproteinbindningsgraden är ca 60%. Iloprost metaboliseras genom betaoxidation. Iloprosts metabola plasmaclearance är ca 20 ml/kg/min. Halveringstiden för den terminala dispositionsfasen är 0,5 timme, vilket medför att plasmakoncentrationen minskar till mindre än 10% av steady-state-nivån 2 timmar efter avslutad infusion. Ingen oförändrad substans elimineras. Ca 80% av metaboliterna elimineras via njurarna och ca 20% via gallan. Metaboliterna elimineras från plasma och med urinen i två faser med halveringstiderna 2 och 5 timmar (plasma) respektive 2 och 18 timmar (urin). Huvudmetaboliten, tetranoriloprost, är farmakologiskt inaktiv och återfinns i urin i fri och konjugerad form.

Iloprosts farmakokinetiska profil påverkas inte av ålder eller kön.

Hos patienter med levercirrhos och patienter med kronisk njursjukdom som kräver dialysbehandling reduceras iloprosts eliminationshastigheter med en faktor 2–4.

### 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet, visade inte några särskilda risker för människa.

I toxikologiska studier sågs effekter endast vid exponeringar avsevärt högre än klinisk exponering. Dessa effekter bedöms därför sakna klinisk relevans.

Iloprost visade reproduktionstoxiska effekter i råtta. I studier av embryo- och fetotoxicitet 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 äkta teratogena effekter utan är mest sannolikt relaterade till en iloprostinducerad tillväxthämning i den sena organogenesen till följd av hemodynamiska fetoplacentära förändringar. I jämförbara embryotoxicitetsstudier på kaniner och apor iaktogs inga sådana fingeranomalier eller andra makrostrukturella rubbningar hos fostren/ungarna upp till den högsta testade dosen.

## **6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Trometamol, etanol (96%), natriumklorid, saltsyra 1 N, vatten för injektionsvätskor.

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Inga data tillgängliga annat än för de medicinska produkter beskrivna i avsnitt 6.6.

### **6.3 Hållbarhet**

4 år

Den färdigberedda infusionsvätskan är stabil under 24 timmar.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

5 x 1 ml glasampuller

5 x 2,5 ml glasampuller

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Ilomedin ska endast användas efter utspädning.

På grund av möjligheten till interaktioner ska inga andra läkemedel tillföras den färdigberedda infusionsvätskan.

Ny infusionslösning ska beredas varje dag

*Beredning av infusionsvätska från koncentrat till infusionsvätska 20 µg/ml.*

Innehållet i en ampull på 1 ml (totalt 20 µg iloprost) späds med steril fysiologisk koksaltlösning (9 mg/ml) eller en glukoslösning 5% (50 mg/ml) till den slutliga volymen 100 ml och blandningen omskakas noggrant. Den färdiga infusionsvätskan innehåller 0,2 µg iloprost/ml. För att erhålla samma koncentration (0,2 µg iloprost/ml) på infusionsvätska med ampullen på 2,5 ml (totalt 50 µg iloprost) späds denna med på motsvarande sätt se ovan, men den slutliga volymen ska uppgå till 250 ml och blandningen omskakas noggrant.

Volym i ampull	Mängd iloprost	Späds till totalvolym	Koncentration iloprost
2,5 ml	50 µg	250 ml	0,2 µg/ml
1,0 ml	20 µg	100 ml	0,2 µg/ml



**7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Bayer AB  
Box 606  
SE-169 26 Solna

**8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

13677

**9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

1997-12-19/2007-12-19

**10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

2022-10-20