

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Iloprost Waymade 20 Mikrogramm/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Ampulle mit 1 ml enthält 26,8 Mikrogramm Iloprost-Trometamol (entsprechend 20 Mikrogramm Iloprost).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Ethanol 96 % 1.62 mg, Natriumchlorid 9,000 mg.

1 ml Konzentrat enthält 26,8 Mikrogramm Iloprost-Trometamol (entsprechend 20 Mikrogramm Iloprost).

Nach Verdünnung zur Verwendung in einer Infusionspumpe beträgt der Gehalt an Iloprost-Trometamol 0,268 Mikrogramm (entsprechend 0,2 Mikrogramm Iloprost) pro ml.

Nach Verdünnung zur Verwendung in einem Injektor beträgt der Gehalt an Iloprost-Trometamol 2,68 Mikrogramm (entsprechend 2,0 Mikrogramm Iloprost) pro ml.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Farblose, klare Lösung ohne sichtbare Partikel mit einem pH-Wert von 7,5 bis 8,5 und einer Osmolalität von etwa 400 bis 440 mOsm/kg.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung des fortgeschrittenen Stadiums der Thromboangiitis obliterans (Morbus Buerger) mit schwerer Extremitätenischämie in Fällen, in denen eine Revaskularisation nicht angezeigt ist.

Behandlung schwerer, chronischer Extremitätenischämien (periphere arterielle Verschlusskrankheit PAVK-Stadium III & IV nach Fontaine) in Fällen, in denen eine rekonstruktive Gefäßchirurgie oder perkutane transluminale Angioplastie nicht mehr möglich ist.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Verabreichung von Iloprost Waymade sollte nur unter stationärer Beobachtung oder in einer Ambulanz erfolgen, sofern die Klinik über entsprechende Einrichtungen verfügt.

Bei Frauen ist vor Beginn der Behandlung eine Schwangerschaft auszuschließen.

Nach der Verdünnung wird Iloprost Waymade über 6 Stunden täglich als intravenöse Infusion über eine periphere Vene oder einen zentralen Venenkatheter verabreicht, wie in Abschnitt 6.6 beschrieben. Die Dosis wird an die individuelle Verträglichkeit angepasst und liegt in einem Bereich von 0,5 bis 2,0 ng Iloprost/kg Körpergewicht/Minute.

Um die Sterilität gewährleisten zu können, sollte die Infusion täglich frisch zubereitet werden. Der Inhalt der Ampulle muss gründlich mit dem Lösungsmittel vermischt werden.

Die individuell verträgliche Dosis ist in den ersten 2-3 Tagen zu ermitteln. Zu Beginn der Infusion und nach jeder Dosissteigerung ist eine Kontrolle des Blutdrucks und der Herzfrequenz erforderlich. Die Behandlung wird mit einer Infusionsrate von 0,5 ng/kg/Minute über 30 Minuten begonnen. Die Dosis sollte dann im Abstand von etwa 30 Minuten in Schritten von 0,5 ng/kg/Minute bis zu einem Maximum von 2,0 ng/kg/Minute erhöht werden. Die genaue Infusionsrate muss auf der Grundlage des Körpergewichts berechnet werden, so dass eine wirksame Infusion im Bereich von 0,5 bis 2,0 ng/kg/Minute erreicht wird (siehe unten stehende Tabellen für die Verwendung einer Infusionspumpe oder eines Injektors).

Je nach Auftreten von Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen, Übelkeit oder unerwünschtem Blutdruckabfall muss die Infusionsrate reduziert werden, bis das Niveau einer verträglichen Dosis erreicht ist. Falls die Nebenwirkungen schwerwiegend sind, muss die Verabreichung abgebrochen werden.

Mit der in den ersten 2–3 Tagen ermittelten verträglichen Dosis sollte dann in der Regel über 4 Wochen weiterbehandelt werden.

Je nach Infusionstechnik, gibt es zwei verschiedene Möglichkeiten, eine Ampulle zu verdünnen. Die eine dieser beiden Verdünnungen ist zehnmal weniger konzentriert als die andere (0,2 µg/ml versus 2 µg/ml) und darf nur mit Hilfe einer Infusionspumpe (z. B. Infusomat®) angewendet werden. Die höher konzentrierte Lösung wird dagegen über einen Injektor (z. B. den Perfusor®) verabreicht. Gebrauchsanweisung und Handhabung siehe Abschnitt 6.6.

Infusionsraten [ml/Stunde] für verschiedene Dosen bei Verwendung einer Infusionspumpe

Im Allgemeinen wird die gebrauchsfertige Infusionslösung intravenös über eine Infusionspumpe (z. B. vom Typ Infusomat®) verabreicht. Hinweise zur Verdünnung für die Anwendung mit einer Infusionspumpe finden Sie in Abschnitt 6.6.

Bei einer Konzentration von Iloprost Waymade von 0,2 µg/ml muss die erforderliche Infusionsrate gemäß der nachfolgenden Tabelle ermittelt werden, um eine Dosis im Bereich von 0,5 bis 2,0 ng/kg/Minute zu erreichen.

Die folgende Tabelle kann zur Berechnung der Infusionsrate abhängig vom individuellen Gewicht des Patienten und der zu infundierenden Dosis verwendet werden. Bestimmen Sie die richtige Dosis, so dass sie zum aktuellen Körpergewicht des Patienten passt, und passen Sie dann die Infusionsrate an die Zieldosis in ng/kg/Minute an.

Körpergewicht [kg]	Infusionsrate einer Lösung mit 0,2 µg/ml [ml/Stunde]			
	Dosis [ng/kg/min.]			
	0,5	1,0	1,5	2,0
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

Infusionsraten [ml/Stunde] für verschiedene Dosen bei Verwendung eines Injektors

Es kann auch ein Injektor mit einer 50-ml-Injektionsspritze (z. B. der Perfusor®) verwendet werden. Hinweise zur Verdünnung für die Anwendung mit einem Injektor finden Sie in Abschnitt 6.6.

Bei einer Konzentration von Iloprost Waymade von 2 µg/ml muss die erforderliche Infusionsrate gemäß der nachfolgenden Tabelle ermittelt werden, um eine Dosis im Bereich von 0,5 bis 2,0 ng/kg/Minute zu erreichen.

Die folgende Tabelle kann zur Berechnung der Infusionsrate abhängig vom individuellen Gewicht des Patienten und der zu infundierenden Dosis verwendet werden. Bestimmen Sie die richtige Dosis, so dass sie zum aktuellen Körpergewicht des Patienten passt, und passen Sie dann die Infusionsrate an die Zieldosis in ng/kg/min an.

Körpergewicht [kg]	Infusionsrate einer Lösung mit 2 µg/ml [ml/Stunde]			
	Dosis [ng/kg/min.]			
	0,5	1,0	1,5	2,0
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

Eine kontinuierliche Infusion über mehrere Tage wird wegen der möglichen Entwicklung einer Tachyphylaxie aufgrund der Wirkung auf die Blutplättchen oder wegen einer möglichen Rebound-Hyperaggregabilität der Blutplättchen nach Beendigung der Behandlung nicht empfohlen. Bislang wurden keine klinischen Komplikationen in Zusammenhang mit diesen Phänomenen berichtet.

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz müssen erhöhte Plasmaspiegel von Iloprost berücksichtigt werden. Bei diesen Patienten ist eine Dosisreduktion erforderlich, z.B., indem mit der Hälfte der empfohlenen Dosis begonnen wird.

Patienten mit Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit Leberzirrhose müssen erhöhte Plasmaspiegel von Iloprost berücksichtigt werden. Bei diesen Patienten ist eine Dosisreduktion erforderlich, indem mit der Hälfte der empfohlenen Dosis begonnen wird.

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen ist kaum untersucht worden. Es gibt einige wenige bekannte Berichte.

Art der Anwendung

Zur intravenösen Anwendung.

4.3 Gegenanzeigen

- Schwangerschaft und Stillzeit
- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Zustände, bei denen die Wirkung von Iloprost auf die Blutplättchen das Risiko von Blutungen erhöhen könnte (z. B. bei floriden Magengeschwüren, Traumata oder intrakraniellen Blutungen)
- schwere koronare Herzkrankheit oder instabile Angina pectoris
- Myokardinfarkt innerhalb der letzten 6 Monate
- akute oder chronische Herzinsuffizienz (NYHA II-IV)
- schwere Herzrhythmusstörungen
- Verdacht auf linksseitige Herzinsuffizienz.
- Verdacht auf Lungenödem

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Warnhinweise

Bei Patienten, die eine rasche Amputation benötigen (z. B. bei infiziertem Gangrän), darf die Operation nicht aufgeschoben werden.

Patienten sollte geraten werden, das Rauchen aufzugeben.

Die Ausscheidung von Iloprost ist bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion und bei Patienten mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz verringert (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Bei Patienten mit arterieller Hypotonie sollten Maßnahmen ergriffen werden, um einen weiteren Blutdruckabfall zu verhindern. Herzpatienten sollten engmaschig überwacht werden.

Wenn Patienten nach Verabreichung von Iloprost Waymade aus der Rückenlage aufstehen, ist das mögliche Auftreten einer orthostatischen Hypotonie zu bedenken.

Bei Patienten, bei denen innerhalb der letzten 3 Monate ein zerebrovaskuläres Ereignis auftrat (z. B. transitorische ischämische Attacke, Schlaganfall), sind Nutzen und Risiko sorgfältig gegeneinander abzuwägen (siehe auch Abschnitt 4.3).

Besondere Vorsichtsmaßnahmen

Die extravaskuläre Infusion von unverdünntem Iloprost Waymade kann zu lokalen Veränderungen an der Injektionsstelle führen.

Die orale Einnahme oder der Kontakt mit Schleimhäuten ist unbedingt zu vermeiden.

Bei Kontakt mit der Haut kann Iloprost ein lang anhaltendes schmerzloses Erythem verursachen. Daher sollten geeignete Maßnahmen ergriffen werden, um den Kontakt mit der Haut zu vermeiden. Sollte die Flüssigkeit dennoch unerwartet mit der Haut in Berührung kommen, ist die Stelle sofort mit reichlich Wasser oder physiologischer Kochsalzlösung abzuwaschen.

Informationen zu Hilfsstoffen:

Dieses Arzneimittel enthält Ethanol:

Dieses Arzneimittel enthält geringe Mengen an Ethanol, weniger als 100 mg pro Dosis.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Iloprost kann die blutdrucksenkende Wirkung von Betarezeptorenblockern, Kalziumantagonisten, Vasodilatoren und ACE-Hemmern verstärken. Sollte es während der Therapie zu einem signifikanten Blutdruckabfall kommen, so kann dieser durch eine Verringerung der Iloprost-Dosis korrigiert werden.

Da Iloprost die Plättchenfunktion hemmt, kann die gleichzeitige Anwendung von Antikoagulanzen (z. B. Heparin, Cumarin-Antikoagulanzen) oder anderen Thrombozytenaggregationshemmern (z. B. Acetylsalicylsäure, nichtsteroidale Antirheumatika, Phosphodiesterasehemmer und Nitrate wie Molsidomin) das Blutungsrisiko erhöhen. In diesem Fall sollte die Iloprost-Infusion abgebrochen werden.

In Tierversuchen konnte die gefäßerweiternde Wirkung von Iloprost abgeschwächt werden, wenn die Tiere mit Glukokortikoiden vorbehandelt wurden. Die hemmende Wirkung auf die Thrombozytenaggregation blieb jedoch unbeeinflusst. Die Bedeutung dieses Effekts für die Anwendung beim Menschen ist noch nicht bekannt.

Die intravenöse Infusion von Iloprost hat weder einen Einfluss auf die Pharmakokinetik von mehrfachen oralen Dosen von Digoxin noch auf die Pharmakokinetik des gleichzeitig verabreichten Gewebe-Plasminogen-Aktivators (t-PA) bei Patienten.

Obwohl keine klinischen Studien durchgeführt wurden, ergaben *In-vitro*-Untersuchungen zur hemmenden Wirkung von Iloprost auf die Aktivität von Cytochrom-P450-Enzymen, dass Iloprost keine relevante Hemmung des Arzneimittelstoffwechsels durch diese Enzyme verursachen dürfte.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Iloprost Waymade darf nicht während der Schwangerschaft oder Stillzeit verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.3).

Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung bei Männern und Frauen

Da das Risiko des therapeutischen Einsatzes von Iloprost während der Schwangerschaft unbekannt ist, sollten Frauen im gebärfähigen Alter während der Behandlung mit Iloprost wirksame Verhütungsmethoden anwenden.

Schwangerschaft

Es liegen keine dokumentierten Daten über die Anwendung von Iloprost während der Schwangerschaft beim Menschen vor. Tierstudien haben reproduktionstoxische Effekte (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Iloprost Waymade darf nicht während der Schwangerschaft angewendet werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Iloprost Waymade in die menschliche Muttermilch ausgeschieden wird. Bei Ratten werden äußerst geringe Mengen mit der Milch ausgeschieden. Während der Behandlung mit Iloprost sollte nicht gestillt werden.

Fertilität

Tierstudien weisen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen auf die Fruchtbarkeit hin.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nicht relevant.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen ($\geq 10\%$) bei Patienten, denen Iloprost in klinischen Studien verabreicht wurde, sind Kopfschmerzen, Hitzegefühl, Übelkeit, Erbrechen und Hyperhidrosis. Diese Nebenwirkungen treten eher während der Dosistitration zu Beginn der Behandlung auf. In den meisten Fällen klingen alle diese Nebenwirkungen bei einer Dosisreduktion rasch ab.

Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen bei Patienten, denen Iloprost verabreicht wurde, sind apoplektischer Insult, Myokardinfarkt, Lungenembolie, Herzinsuffizienz, Konvulsionen, Hypotonie, Tachykardie, Asthma, Angina pectoris, Dyspnoe und Lungenödem.

Eine weitere Gruppe von unerwünschten Wirkungen steht im Zusammenhang mit lokalen Reaktionen an der Infusionsstelle. Dazu gehören Rötungen an der Infusionsstelle und Schmerzen an der Infusionsstelle oder eine kutane Vasodilatation, die ein streifenförmiges Erythem über der Infusionsvene verursachen kann.

Das allgemeine Sicherheitsprofil von Iloprost Waymade basiert auf Daten aus der Überwachung nach der Markteinführung und auf gepoolten klinischen Studiendaten. Die Häufigkeit basiert auf

der kumulativen Datenbank mit 3.325 Patienten, denen Iloprost in kontrollierten oder unkontrollierten klinischen Studien oder im Rahmen eines Compassionate-Use-Programms verabreicht wurde, wobei es sich in der Regel um ältere und multimorbide Patienten mit PAVK Stadium III und IV oder Patienten mit Thromboangiitis obliterans (TAO) handelte; Einzelheiten sind der Tabelle zu entnehmen.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die mit Iloprost Waymade beobachteten Nebenwirkungen sind in der nachfolgenden Tabelle aufgeführt. Sie sind nach Systemorganklassen geordnet. Der geeignetste MedDRA-Begriff wurde gewählt, um eine bestimmte Nebenwirkung und deren Synonyme und damit zusammenhängende Beschwerden zu beschreiben.

Die Nebenwirkungen aus klinischen Studien sind nach ihrer Häufigkeit geordnet. Die Häufigkeit wird wie folgt angegeben: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); und selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$).

Systemorganklassen gemäß MedDRA- Datenbank	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Thrombozytopenie	
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Verminderter Appetit		
Psychiatrische Erkrankungen		Apathie, Verwirrheitszustände	Angst, Depression, Halluzinationen	
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerz	Schwindelgefühl, Vertigo, Parästhesie/ Gefühl von Herzklopfen /Hyperästhesie/ brennendes Gefühl, Unruhe/Agitiertheit, Sedierung, Benommenheit	Konvulsionen*, Synkope, Tremor, Migräne	
Augenerkrankungen			Verschwommensehen, Augenreizung, Augenschmerzen	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths				vestibuläre Störung
Herzerkrankungen		Tachykardie*, Bradykardie, Angina pectoris*	Myokardinfarkt*, Herzinsuffizienz*, Arrhythmie, Extrasystolen	

Systemorganklassen gemäß MedDRA- Datenbank	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten
Gefäßerkrankungen	Hitzegefühl	Hypotonie*, Hypertonie	Apoplektischer Insult*/zerebrale Ischämie, Lungenembolie*, tiefe Venenthrombose	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Dyspnoe*	Asthma*, Lungenödem*	Husten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Erbrechen	Diarrhoe, abdominale Beschwerden/abdominale Schmerzen	Hämorrhagische Diarrhoe, rektale Blutungen, Dyspepsie, rektaler Tenesmus, Obstipation, Aufstoßen, Dysphagie, trockener Mund, Dysgeusie	Proktitis
Leber- und Gallenerkrankungen			Gelbsucht (Ikterus)	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hyperhidrosis		Pruritus	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Masseterschmerzen, Trismus, Myalgie, Arthralgie	Tetanie/Muskelspasmen, Hypertonie	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Nierenschmerzen, schmerzhafte Blasenkrämpfe, Harnwegsanomalien, Dysurie, Harnwegserkrankungen	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Schmerzen, Fieber/Erhöhung der Körpertemperatur, Wärmegefühl, Asthenie/Unwohlsein, Schüttelfrost, Müdigkeit/Erschöpfung, Durst, Reaktion an der Infusionsstelle (Erythem, Schmerzen, Phlebitis)		

* Es wurde über lebensbedrohliche und/oder tödliche Fälle berichtet.

Iloprost kann einen Angina-pectoris-Anfall auslösen, insbesondere bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit.

Es besteht ein erhöhtes Blutungsrisiko bei Patienten, die gleichzeitig Thrombozytenaggregationshemmer, Heparin oder Antikoagulanzen vom Cumarin-Typ erhalten.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Es ist mit Blutdruckabfall sowie mit Kopfschmerzen, Hitzegefühl, Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe zu rechnen. Ein Anstieg des Blutdrucks, Bradykardie oder Tachykardie und Glieder- oder Rückenschmerzen sind ebenfalls möglich.

Therapie

Ein spezifisches Antidot existiert nicht.

Es wird empfohlen, die Verabreichung von Iloprost abzubrechen, den Patienten zu überwachen und symptomatische Maßnahmen zu ergreifen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Thrombozytenaggregationshemmer, exkl. Heparin.

ATC-Code: B01AC11

Iloprost ist ein synthetisches Prostazyklinanalogon. Die folgenden pharmakologischen Effekte wurden beobachtet:

- Hemmung der Aggregation, Adhäsion und „Freisetzungsreaktion“ der Thrombozyten
- Dilatation von Arteriolen und Venolen
- Erhöhung der Kapillardichte und Verminderung der gesteigerten Gefäßpermeabilität in der Mikrozirkulation, die durch Mediatoren wie Serotonin und Histamin in der Mikrozirkulation verursacht wird
- Stimulierung des endogenen Fibrinolysepotenzials
- entzündungshemmende Effekte wie die Hemmung der Leukozytenadhäsion nach Endothelläsion und der Leukozytenakkumulation in geschädigtem Gewebe sowie eine verringerte Freisetzung von Tumornekrosefaktor.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Verteilung

Bereits 10-20 Minuten nach Beginn einer intravenösen Infusion wird der Steady-State-Plasmaspiegel erreicht. Es besteht eine lineare Beziehung zwischen der Infusionsrate und den Steady-State-Plasmaspiegeln. Bei einer Infusionsrate von 3 ng/kg KG/min wird ein Plasmaspiegel von 135 ± 24 pg/ml erreicht. Nach Beendigung der Infusion sinkt die Konzentration von Iloprost im Plasma infolge der hohen metabolischen Umwandlungsrate sehr rasch ab.

Die metabolische Clearance des Wirkstoffs aus dem Plasma beträgt 20 ± 5 ml/kg/min.

Die Eliminationshalbwertszeit beträgt 30 Minuten, wobei die Plasmakonzentration von Iloprost bereits 2 Stunden nach Beendigung der Infusion auf weniger als 10 % der Steady-State-Konzentration abfällt.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln in Hinblick auf die Plasmaproteinbindung sind unwahrscheinlich. Die Plasmaproteinbindung (Albumin) von Iloprost beträgt 60 %, und es werden nur sehr geringe Plasmakonzentrationen von freiem Iloprost erreicht.

Aufgrund der Art des Stoffwechsels und der geringen absoluten Dosis von Iloprost ist es auch sehr unwahrscheinlich, dass es Auswirkungen auf die Biotransformation anderer Arzneimittel hat.

Biotransformation

Iloprost wird extensiv verstoffwechselt, hauptsächlich durch β -Oxidation der Carboxyl-Seitenkette. Der Wirkstoff wird nicht unverändert ausgeschieden. Der wichtigste Metabolit ist Tetranor-Iloprost, das als solches und in konjugierter Form in 4 Diastereoisomeren im Urin ausgeschieden wird. Wie in Tierversuchen gezeigt wurde, ist Tetranor-Iloprost pharmakologisch nicht wirksam.

Elimination

Bei Probanden mit normaler Nieren- und Leberfunktion ist die Freisetzung von Iloprost nach intravenöser Infusion in den meisten Fällen durch ein biphasisches Profil mit mittleren Halbwertszeiten von 3 bis 5 Minuten und 15 bis 30 Minuten gekennzeichnet. Die Gesamtclearance von Iloprost beträgt etwa 20 ml/min/kg, was auf einen extrahepatischen Beitrag zur Umwandlung von Iloprost hinweist.

Eine Massenbilanzstudie mit ^3H -Iloprost wurde an gesunden Probanden durchgeführt. Nach intravenöser Infusion wurden 81 % der gesamten Radioaktivität zurückgewonnen, davon 68 % im Urin und 12 % in den Fäzes. Die Ausscheidung der Metaboliten aus dem Plasma und mit dem Urin erfolgt biphasisch, mit berechneten Halbwertszeiten von etwa 2-5 Stunden (Plasma) und 2-18 Stunden (Urin).

Merkmale beim Patienten

Nierenfunktionsstörungen:

In einer Studie mit intravenöser Infusion von Iloprost wurde gezeigt, dass Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz, die eine intermittierende Dialysebehandlung erhalten, eine signifikant niedrigere Clearance aufweisen (mittlere Clearance = 5 ± 2 ml/min/kg) als Patienten mit Niereninsuffizienz, die keine intermittierende Dialysebehandlung erhalten (mittlere Clearance = 18 ± 2 ml/Minute/kg).

Leberfunktionsstörungen:

Da Iloprost in hohem Maße in der Leber verstoffwechselt wird, werden die Plasmaspiegel des Arzneimittels durch Veränderungen der Leberfunktion beeinflusst. In einer intravenösen Studie wurden Ergebnisse von 8 Patienten mit Leberzirrhose gewonnen. Die mittlere Clearance von Iloprost wird auf 10 ml/Minute/kg geschätzt.

Alter und Geschlecht:

Alter und Geschlecht haben keine klinische Bedeutung für die Pharmakokinetik von Iloprost.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Nicht-klinische Daten zeigen keine besonderen Gefahren für den Menschen, basierend auf konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Dosis, Genotoxizität und karzinogenem Potenzial.

Reproduktionstoxizität

Die Embryotoxizitätsstudie an Ratten hat gezeigt, dass die Verabreichung von Iloprost beim Fötus zur Ausbildung von Zehenanomalien führen kann (vermindertes Wachstum oder zusammengewachsene Zehen). Dieses Phänomen ist wahrscheinlich auf hämodynamische Veränderungen im fetoplazentaren Kreislauf zurückzuführen. Die bei Ratten beobachteten kongenitalen Auswirkungen wurden bei Kaninchen und Affen nicht beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Trometamol
Ethanol 96 % (v/v)
Natriumchlorid
Salzsäure 3,65 %
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre
Aus mikrobiologischer Sicht sollte die Lösung sofort nach dem Öffnen und Verdünnen verwendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.
Lagerungsbedingungen nach Rekonstitution, Verdünnung oder Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Glasampullen Typ I, farblos, 1-ml-Ampullen mit 1,0 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

1 Packung mit 1 Ampulle, die 1,0 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält.

1 Packung mit 5 Ampullen, die jeweils 1,0 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthalten.

1 Packung mit 20 Ampullen (4 x 5), die jeweils 1,0 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthalten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Iloprost Waymade darf nur nach Verdünnung verabreicht werden. Wegen der Gefahr einer pharmazeutischen Unverträglichkeit dürfen der zubereiteten Infusion keine anderen Arzneimittel zugesetzt werden.

Um die Sterilität gewährleisten zu können, sollte die Infusion täglich frisch zubereitet werden.

Es sollten geeignete Maßnahmen ergriffen werden, um den Kontakt mit der Haut zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4).

Verdünnung

Der Inhalt der Ampulle und das Lösungsmittel müssen gründlich gemischt werden.

Verdünnen von Iloprost Waymade zur Verwendung in einer Infusionspumpe (0,2 µg/ml):

Dazu wird der Inhalt einer Ampulle mit 1,0 ml Iloprost Waymade (also 20 µg) mit 100 ml Natriumchloridlösung (9 mg/ml) oder Glukoselösung (50 mg/ml) verdünnt.

Verdünnen von Iloprost Waymade zur Verwendung in einem Injektor (2 µg/ml):

In diesem Fall wird der Inhalt einer Ampulle mit 1,0 ml Iloprost Waymade (also 20 µg) mit 10 ml Natriumchloridlösung (9 mg/ml) oder Glukoselösung (50 mg/ml) verdünnt.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Waymade B.V.
Herikerbergweg 88
1101 CM Amsterdam
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER

7016446.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Zustelldatum

10. STAND DER INFORMATION