ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ilomedin 10 µg/0,5 ml - Infusionslösungskonzentrat

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

0,5 ml wässrige Lösung enthält 13,4 Mikrogramm Iloprost Trometamol (entspricht 10 Mikrogramm Iloprost).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
1 ml dieses Arzneimittels enthält 1,62 mg Alkohol (Ethanol 96%) und 3,54 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
klar, frei von Schwebteilchen

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Periphere arterielle Verschlusskrankheit Stadium III-IV nach Fontaine, wenn eine lumeneröffnende Therapie nicht möglich ist.
Schweres Raynaud-Syndrom als Folge von Kollagenosen (insbesondere systemische Sklerodermie), das auf andere Therapiemaßnahmen nicht anspricht.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Vor Beginn einer Behandlung bei Frauen muss eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden.

Ilomedin Infusionslösungskonzentrat wird nach Verdünnung (wie unter Abschnitt 6.6 „Hinweise für die Handhabung“ beschrieben) als intravenöse Infusion täglich über einen Zeitraum von 3 Stunden über eine periphere Vene oder einen zentralen Venenkatheter verabreicht. Die Dosis liegt je nach individueller Verträglichkeit zwischen 0,5 und 2,0 ng Iloprost/kg Körpergewicht/min.

Um die Sterilität zu gewährleisten, ist die Infusionslösung jeden Tag frisch zuzubereiten.

Der Inhalt der Ampulle muss mit dem Verdünnungsmittel gründlich gemischt werden.

Blutdruck und Herzfrequenz müssen zu Beginn der Infusion und nach jeder Dosiserhöhung gemessen werden.

Während der ersten 2-3 Tage wird die individuell verträgliche Dosis ermittelt. Zu diesem Zweck ist die Behandlung mit einer Infusionsgeschwindigkeit von 0,5 ng/kg/min über 30 min zu beginnen. Die Dosis ist dann in etwa halbstündlichen Abständen in Schritten von 0,5 ng/kg/min bis auf 2,0 ng/kg/min zu steigern. Die genaue Infusionsrate ist gemäß dem Körpergewicht zu ermitteln, um eine Infusion innerhalb von 0,5 bis 2,0 ng/kg/min zu erreichen (siehe nachfolgende

Tabellen für die Verwendung einer Infusionspumpe oder Infusionsspritzenpumpe).

Abhängig vom Auftreten von Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen und Übelkeit oder bei unerwünschtem Blutdruckabfall soll die Infusionsgeschwindigkeit herabgesetzt werden, bis die für den Patienten verträgliche Dosis ermittelt worden ist. Bei schwerwiegenden Nebenwirkungen soll die Infusion unterbrochen werden. Die Behandlung soll - in der Regel über 4 Wochen - mit der in den ersten 2 - 3 Tagen gefundenen verträglichen Dosis fortgeführt werden.

Abhängig von der Infusionstechnik ergibt eine Ampulle zwei verschiedene Lösungen. Eine dieser 2 Lösungen ist 10-fach weniger konzentriert als die andere (0,2 µg/ml versus 2 µg/ml) und darf nur mittels Infusionspumpe (z.B. Infusomat) verwendet werden. Im Gegensatz dazu wird die höher konzentrierte Lösung mittels Infusionsspritzenpumpe (z.B. Perfusor) verwendet (Hinweise für die Handhabung siehe Abschnitt 6.6 „Hinweise für die Handhabung").

- Infusionsgeschwindigkeit (ml/h) für verschiedene Dosen bei der Verwendung einer Infusionspumpe.

Im Allgemeinen wird die gebrauchsfertige Infusionslösung intravenös mittels Infusionspumpe (z.B. Infusomat) verwendet. Hinweise zur Verdünnung zum Gebrauch mittels Infusionspumpe siehe unter Abschnitt 6.6 „Hinweise für die Handhabung“.

Im Falle einer Ilomedin Konzentration von 0,2 µg/ml ist die erforderliche Infusionsgeschwindigkeit wie oben beschrieben zu ermitteln, um eine Infusion innerhalb von 0,5 bis 2,0 ng/kg/min zu erreichen.

Die folgende Tabelle kann zur Ermittlung der Infusionsgeschwindigkeit entsprechend dem individuellen Körpergewicht des Patienten und der Infusionsdosis verwendet werden.

Zur Anpassung an das tatsächliche Körpergewicht des Patienten sind auch Zwischenwerte zu ermitteln und dann die Infusionsgeschwindigkeit auf die Zieldosis in ng/kg/min festzusetzen.

		Dosis (ng/kg/min)			
		0,5	1,0	1,5	2,0
		Infusionsgeschwindigkeit (ml/h)			
Körper-gewicht (kg)	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

- Infusionsgeschwindigkeit (ml/h) für verschiedene Dosen bei Verwendung einer Infusionsspritzenpumpe.

Eine Infusionsspritzenpumpe mit einer 50-ml Injektionsspritze (z.B. Perfusor) kann ebenfalls verwendet werden. Hinweise zur Verdünnung zum Gebrauch

mittels Infusionsspritzenpumpe siehe unter Abschnitt 6.6 „Hinweise für die Handhabung“.

Im Falle einer Ilomedin Konzentration von 2 µg/ml ist die erforderliche Infusionsgeschwindigkeit wie oben beschrieben zu ermitteln, um eine Infusion innerhalb von 0,5 bis 2,0 ng/kg/min zu erreichen.

Die folgende Tabelle kann zur Ermittlung der Infusionsgeschwindigkeit entsprechend dem individuellen Körpergewicht des Patienten und der Infusionsdosis verwendet werden.

Zur Anpassung an das tatsächliche Körpergewicht des Patienten sind auch Zwischenwerte zu ermitteln und dann die Infusionsgeschwindigkeit auf die Zieldosis in ng/kg/min festzusetzen.

		Dosis (ng/kg/min)			
		0,5	1,0	1,5	2,0
		Infusionsgeschwindigkeit (ml/h)			
Körper-gewicht (kg)	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

Die Behandlungsdauer beträgt bis zu 4 Wochen. Kürzere Behandlungszeiten (3 - 5 Tage) reichen häufig beim Raynaud-Syndrom für eine Besserung über mehrere Wochen aus.

Eine kontinuierliche Infusion über mehrere Tage ist wegen der möglichen Entwicklung einer Tachyphylaxie (abnehmende Wirkung auf die Thrombozyten) und einer möglichen Rebound-Thrombozyten-Hyperaggregabilität nach Ende der Behandlung nicht zu empfehlen, obwohl klinische Komplikationen im Zusammenhang mit diesen Phänomenen bisher nicht berichtet worden sind.

Patienten mit Nieren- oder Leberinsuffizienz

Die Iloprost-Ausscheidung ist bei Patienten mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz und bei Patienten mit Leberzirrhose vermindert.
Bei diesen Patienten ist es erforderlich, die Dosis herabzusetzen (z. B. auf die Hälfte der empfohlenen Dosis).

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ilomedin 10 µg bei Kindern und Jugendlichen ist nicht erwiesen. Gegenwärtig liegen nur vereinzelte Berichte zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen vor.

4.3 Gegenanzeigen

- Schwangerschaft;
- Stillzeit;
- Situationen, in denen die Wirkung von Ilomedin auf die Thrombozyten das Risiko einer Hämorrhagie erhöhen könnte (z.B. floride Magen-Darm-Ulcera, Polytrauma, intrakranielle Blutungen).

- Schwere koronare Herzerkrankung oder instabile Angina pectoris;
- Myokardinfarkt innerhalb der letzten sechs Monate;
- akute oder chronische Herzinsuffizienz (NYHA II-IV);
- schwere Herzrhythmusstörungen;
- Verdacht auf Lungenstauung;
- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Besondere Warnhinweise

Iloprost darf nur von angiologisch erfahrenen Ärzten angewendet werden, die mit modernen Möglichkeiten zur laufenden Überwachung der Herz-Kreislauffunktionen vertraut sind und über eine entsprechende Ausstattung verfügen.

Eine dringend indizierte Amputation (z. B. bei infizierter Gangrän) soll nicht zurückgestellt werden.
Der Patient ist nachdrücklich anzuhalten, das Rauchen einzustellen.

Die Iloprost-Ausscheidung ist bei Patienten mit Leberfunktionsstörung und bei Patienten mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz vermindert (siehe Abschnitt 4.2 "Dosierung, Art und Dauer der Anwendung" und Abschnitt 5.2 "Pharmakokinetische Eigenschaften").

Bei Patienten mit Hypotonie soll ein weiterer Blutdruckabfall vermieden werden und Patienten mit schwerer Herzerkrankung sind besonders sorgfältig zu überwachen.

Es soll berücksichtigt werden, dass nach Beendigung der Behandlung beim Aufstehen des Patienten die Möglichkeit eines orthostatischen Blutdruckabfalls besteht.

Bei Patienten mit zerebrovaskulärem Ereignis (z.B. transitorische ischämische Attacke, Schlaganfall) innerhalb der letzten 3 Monate soll eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen (siehe auch Abschnitt 4.3 "Gegenanzeigen": Blutungsrisiko, z.B. intrakranielle Blutungen).

Besondere Vorsichtsmaßnahmen

Gegenwärtig liegen nur vereinzelte Berichte zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen vor.

Bei paravenöser Applikation des unverdünnten Konzentrats kann es zu lokalen Reaktionen an der Injektionsstelle kommen.

Orale Einnahme bzw. Kontakt mit den Schleimhäuten ist unbedingt zu vermeiden.
Bei Kontakt mit der Haut kann Iloprost langanhaltende, aber schmerzlose Erytheme hervorrufen. Daher sind geeignete Vorsichtsmaßnahmen zu treffen, um einen Hautkontakt mit Iloprost zu vermeiden. Wenn Iloprost auf die Haut gelangt, ist die betroffene Stelle sofort mit reichlich Wasser oder Kochsalzlösung zu spülen.

Ilomedin enthält Ethanol und Natrium:
Dieses Arzneimittel enthält 1,62 mg Alkohol (Ethanol 96%) pro ml. Die Menge in 1 ml dieses Arzneimittels entspricht 0,04 ml Bier oder 0,02 ml Wein.
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23mg) Natrium pro Dosis, d.h. es ist nahezu "natriumfrei".

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Iloprost kann eine Verstärkung der blutdrucksenkenden Wirkung von β-Rezeptorenblockern, Calciumantagonisten, Vasodilatatoren und ACE-Inhibitoren bewirken. Bei starkem Blutdruckabfall kann dies durch Dosisreduktion korrigiert werden.

Da Iloprost die Thrombozytenfunktion hemmt, kann eine gleichzeitige Gabe von Antikoagulantien (wie Heparin oder Cumarinderivate) oder anderer Thrombozytenaggregationshemmer (wie Acetylsalicylsäure, nichtsteroidale Entzündungshemmer, Phosphodiesterasehemmer und Nitrovasodilatatoren [z.B. Molsidomin]) das Blutungsrisiko erhöhen. In diesem Fall ist die Anwendung von Iloprost abzubrechen.

Orale Prämedikation mit bis zu 300 mg Acetylsalicylsäure pro Tag über einen Zeitraum von 8 Tagen hatte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Iloprost. Eine Studie an Tieren zeigte, dass Iloprost eine Verminderung der t-PA steady-state-Plasma-Konzentration zur Folge haben kann. Die Ergebnisse von Studien am Menschen zeigen, dass Iloprost-Infusionen keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik multipler oraler Dosen von Digoxin bei Patienten haben und dass Iloprost keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von gleichzeitig verabreichtem t-Pa hat.

Bei Vorbehandlung mit Glukokortikoiden wird in Tierversuchen die vasodilatierende Wirkung von Iloprost abgeschwächt, während die thrombozytenaggregations-hemmende Wirkung unbeeinflusst bleibt. Die Bedeutung dieses Befundes für die Anwendung am Menschen ist noch nicht bekannt.

Obwohl keine klinischen Studien durchgeführt wurden, zeigten In-vitro-Studien, welche das Hemmpotential von Iloprost auf die Aktivität von Zytochrom P 450 Enzyme untersuchten, dass keine relevante Hemmung des Arzneimittelmetabolismus mittels dieser Enzyme durch Iloprost zu erwarten ist.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Ilomedin darf während der Schwangerschaft und Stillzeit nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3 "Gegenanzeigen").

Schwangerschaft

Es gibt keine ausreichenden Daten über die Anwendung von Iloprost bei schwangeren Frauen. Präklinische Studien haben Fetotoxizität bei Ratten gezeigt, nicht aber bei Kaninchen und Affen (siehe Abschnitt 5.3 „Präklinische Daten zur Sicherheit“).

Da das mögliche Risiko einer therapeutischen Anwendung von Iloprost während der Schwangerschaft nicht bekannt ist, müssen Frauen im gebärfähigen Alter während der Therapie geeignete Kontrazeptionsmaßnahmen treffen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Iloprost in die Muttermilch übertritt. Da überaus geringe Mengen an Iloprost in die Milch von Ratten übergehen, darf Iloprost bei stillenden Frauen nicht angewandt werden.

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

Nicht zutreffend

4.8 Nebenwirkungen

4.8.1 Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Das Gesamtsicherheitsprofil von Ilomedin stammt von Daten aus Überwachung nach der Zulassung und von gepoolten Daten aus klinischen Studien. Die unaufbereiteten Ereignisse basieren auf der kumulativen Datenbasis von 3325 Patienten, welche Iloprost entweder bei kontrollierten oder unkontrollierten klinischen Studien oder einem compassionate use Programm erhalten haben bei generell älteren und multimorbiden Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit (PAVK) in den fortgeschrittenen Stadien III und IV und bei Patienten mit Thrombangiitis obliterans (TAO), siehe Tabelle.

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen (≥ 10%) bei Patienten, die Iloprost in klinischen Studien erhielten, waren Kopfschmerzen, Flushing, Nausea, Erbrechen und Hyperhidrose. Diese treten häufiger bei Dosistitration zu Beginn der Behandlung auf, bei der die für den einzelnen Patienten am besten verträgliche Dosis ermittelt wird. Jedoch verschwinden diese Nebenwirkungen gewöhnlich rasch mit Dosisreduktion.

Insgesamt sind die häufigsten Nebenwirkungen bei Patienten, die Iloprost erhalten, Schlaganfall, Myokardinfarkt, Pulmonalembolie, Herzversagen, Krämpfe, Hypotonie, Tachykardie, Asthma, Angina pectoris, Dyspnoe und Lungenödem.

Andere Nebenwirkungen betreffen lokale Reaktionen an der Infusionsstelle. So können zum Beispiel Rötungen und Schmerzen an der Infusionsstelle auftreten. In einigen Fällen kann es bei kutaner Vasodilation zu streifigem Erythem oberhalb der Infusionsvene kommen.

4.8.2 Tabelle der Nebenwirkungen

Die mit Ilomedin beobachteten Nebenwirkungen werden in nachfolgender Tabelle aufgeführt. Sie sind anhand der Systemorganklasse MedDRA Version 14.1 klassifiziert. Es wird der zutreffendeste Ausdruck der MedDRA-Terminologie zur Bezeichnung einer bestimmten Reaktion, ihrer Synonyme oder ähnlicher Zustände verwendet.

Nebenwirkungen aus klinischen Studien sind nach ihren Häufigkeiten klassifiziert. Gruppierungen werden nach folgender Definition vorgenommen: sehr häufig ≥ 1/10, häufig ≥ 1/100 - < 1/10, gelegentlich ≥ 1/1000 - < 1/100, selten ≥ 1/10.000 - < 1/1000, sehr selten < 1/10.000).

Tabelle:

Organsystem (MedDRA)	sehr häufig	häufig	gelegentlich	selten
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Thrombozytopenie	
Erkrankungen des Immun-systems			Überempfindlichkeit	
Stoffwechsel- und Ernährungs-störungen		verminderter Appetit		
Psychiatrische Erkrankungen		Apathie, verwirrter Zustand	Ängstlichkeit, Depression, Halluzinationen	
Erkrankungen	Kopfschmerzen	Schwindel, Vertigo,	Krämpfe*,	

des Nervensystems		Parästhesie/Klopfen, Hyperästhesie, Brennen, Unruhe, Erregung, Sedierung, Benommenheit	Synkope, Tremor, Migräne,	
Augenerkrankungen			verschwommenes Sehen, Augenirritation, Augenschmerzen	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths				Störungen des Vestibulums
Herzerkrankungen		Tachykardie*, Bradykardie, Angina pectoris*	Myokardinfarkt*, Herzversagen*, Arrythmie/Extrasystolen,	
Gefäßerkrankungen	Flushing	Hypotonie*, erhöhter Blutdruck	zerebrovaskuläre Störungen*, zerebrale Ischämie, Pulmonalembolie, tiefe Venenthrombose	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Dyspnoe*	Asthma bronchiale*, Lungenödem*	Husten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Nausea, Erbrechen	Diarrhoe, Abdominalbeschwerden, abdominale Schmerzen	hämorrhagische Diarrhoe, Rektalblutungen, Dyspepsie, Rektale Tenesmen, Obstipation, Eruktation, Dysphagie, trockener Mund, Dysgeusie	Proktitis
Leber- und Gallenerkrankungen			Ikterus	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hyperhidrose		Pruritus	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Schmerzen im Kiefer, Trismus, Myalgie, Arthralgie	Tetanie, Muskelspasmen, Hypertension	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Nierenschmerzen, Vesikaltenesmus, Urinanomalie, Dysurie, Erkrankung des Harntrakts	

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Schmerzen, Pyrexie/Anstieg der Körpertemperatur, Wärmegefühl, Asthenie/Unwohlsein, Schüttelfrost, Müdigkeit/Ermüdung, Durstgefühl, Reaktionen an der Infusionsstelle (Erythem, Schmerzen, Phlebitis)		

* lebensbedrohliche und/oder fatale Fälle wurden berichtet

Iloprost kann Angina pectoris auslösen, insbesondere bei Patienten mit Koronararterienerkrankung.

Das Risiko von Blutungen erhöht sich bei gleichzeitiger Gabe von Plättchenaggregationsinhibitoren, Heparin oder Antikoagulantien vom Cumarin-Typ.

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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 33207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

- **Symptome**

Mit einer hypotensiven Reaktion sowie mit Kopfschmerz, Hitzegefühl, Nausea, Erbrechen und Diarrhoe ist zu rechnen. Blutdruckanstieg, Bradykardie oder Tachykardie und Glieder- oder Rückenschmerzen könnten auftreten.

- **Gegenmaßnahmen**

Ein spezielles Antidot ist nicht bekannt.
Abbruch der Iloprost Anwendung, Überwachung und symptomatische Maßnahmen werden empfohlen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Plättchenaggregationshemmer exkl. Heparin.
ATC Code: B01A C11

Iloprost ist ein synthetisches Prostazyklin-Analogon.

Folgende pharmakologische Effekte wurden beobachtet:

- Hemmung der Aggregation, Adhäsion und Freisetzungsreaktion der Thrombozyten,
- Dilatation von Arteriolen und Venolen,
- Erhöhung der Kapillardichte und Verminderung der von Mediatoren wie Serotonin oder Histaminen in der Mikrozirkulation verursachten gesteigerten Gefäßpermeabilität,
- Stimulierung des endogenen fibrinolytischen Potentials,
- Antiinflammatorische Wirkungen wie Hemmung der Leukozyten-Adhäsion nach Endothelläsion und Leukozyten-Akkumulation in geschädigtem Gewebe und verminderte Freisetzung von Tumornekrosefaktor.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

- Verteilung

Der Steady-State Plasmaspiegel wird bereits 10 bis 20 Minuten nach Beginn einer intravenösen Infusion erreicht. Die Höhe des Wirkstoffspiegels im Steady-State hängt linear von der Infusionsrate ab.
Bei einer Infusionsrate von 3 ng/kg/min werden Plasmaspiegel von ca. 135 ± 24 pg/ml erreicht. Nach Beendigung der Infusion sinkt die Konzentration von Iloprost im Plasma infolge der schnellen Metabolisierung sehr rasch ab. Die metabolische Clearance des Wirkstoffs aus Plasma beträgt etwa 20 $\pm$ 5 ml/kg/min. Die Halbwertszeit der terminalen Dispositionsphase aus dem Plasma beträgt 0,5 Stunden, wodurch bereits zwei Stunden nach Infusionsende der Wirkstoffspiegel auf weniger als 10 % der Gleichgewichtskonzentration abgesunken ist.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln auf der Ebene der Plasmaproteinbindung sind unwahrscheinlich, da der Großteil von Iloprost an das Albumin des Blutplasmas (Proteinbindung 60%) gebunden ist und nur sehr niedrige Iloprost-Konzentrationen erreicht werden. Eine Beeinflussung der Biotransformation anderer Arzneimittel durch die Iloprosttherapie ist wegen der Abbauwege und der niedrigen Absolutdosis ebenfalls äußerst unwahrscheinlich.

- Biotransformation

Iloprost wird vornehmlich über die β-Oxidation der Carboxylseitenkette weitgehend metabolisiert. Unveränderter Wirkstoff wird nicht ausgeschieden. Hauptmetabolit ist das Tetranoriloprost, das in vier Diastereoisomeren in freier und konjugierter Form im Harn gefunden wird. Tetranoriloprost ist pharmakologisch inaktiv wie in Tierversuchen gezeigt. In-Vitro-Studien weisen darauf hin, dass der Metabolismus von Iloprost in der Lunge nach intravenöser Verabreichung dem nach Inhalation ähnlich ist.

- Elimination

Bei Testpersonen mit normaler renaler und hepatischer Funktion ist die Disposition von Iloprost nach intravenöser Infusion in den meisten Fällen durch ein Zweiphasenprofil mit mittleren Halbwertszeiten von 3-5 und 15-30 Minuten gekennzeichnet. Die Gesamtclearance von Iloprost beträgt ungefähr ca. 20 ml/kg/min, was auf eine extrahepatische Mitwirkung am Metabolismus von Iloprost hinweist.

Eine Studie zur Massenbilanz mit ^{3}H-Iloprost wurde an gesunden Testpersonen durchgeführt. Nach intravenöser Infusion wurden 81% der gesamten Radioaktivität wiedergefunden, davon 68% im Urin bzw. 12% in den Faeces. Die Metaboliten werden aus Plasma und Urin in 2 Phasen eliminiert, wofür Halbwertszeiten von ca. 2 und 5 h (Plasma) und 2 und 18 h (Urin) berechnet wurden.

- Eigenschaften bei Patienten

Renale Dysfunktion
Patienten im Endstadium des Nierenversagens, die zeitweilige Dialysebehandlung erhielten, zeigten in einer Studie mit intravenöser Infusion von Iloprost eine signifikant niedrigere Clearance (mittlere CL = 5 ± 2 ml/min/kg) als Patienten mit Nierenversagen ohne zeitweilige Dialysebehandlung (mittlere CL = 18 ± 2 ml/min/kg).

Leberdysfunktion
Da Iloprost weitgehend über die Leber metabolisiert wird, werden die Plasmaspiegel des Arzneimittels durch Änderungen der Leberfunktion beeinflusst. In einer Studie mit intravenöser Verabreichung wurden bei 8 Patienten mit Leberzirrhose Ergebnisse erzielt. Die mittlere Clearance von Iloprost wird mit 10 ml/min/kg angenommen.

Alter und Geschlecht
Alter und Geschlecht sind im Hinblick auf die Pharmakokinetik von Iloprost nicht klinisch relevant.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Studien basierend auf herkömmlichen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und Kanzerogenität ergaben keine besondere Gefährdung für den Menschen. Präklinische Wirkungen wurden nur bei Expositionen, die ausreichend über die maximale menschliche Exposition hinausgingen, beobachtet. Sie zeigten geringe Relevanz für den klinischen Gebrauch.

- Systemische Toxizität

In Studien zur akuten Toxizität verursachten einmalige intravenöse und orale Dosen von Iloprost bei Dosierungen von ungefähr 2 Größenordnungen über der intravenösen therapeutischen Dosis schwere Symptome einer Intoxikation oder Todesfälle (i.v.). In Anbetracht der hohen pharmakologischen Wirksamkeit von Iloprost und der für therapeutische Zwecke erforderlichen absoluten Dosen zeigten die Ergebnisse aus Studien zur akuten Toxizität kein Risiko akuter Nebenwirkungen beim Menschen. Wie für ein Prostazyklin zu erwarten rief Iloprost hämodynamische Effekte (Vasodilatation, Hautrötung, Hypotension, Hemmung der Thrombozyten-Funktion und respiratorische Insuffizienz) und allgemeine Anzeichen einer Intoxikation wie Apathie, Gangstörungen und Veränderungen der Körperhaltung hervor.

In Studien zur systemischen Toxizität mit wiederholten (kontinuierlichen) i.v. Infusionen traten bei Dosen über 14 ng/kg/min eine leichte Reduktion des Blutdrucks und schwere unerwünschte Wirkungen (Hypotension, Störung der Atemfunktion) nur nach extrem hohen Dosen auf.

Kontinuierliche i.v./s.c. Infusion von Iloprost bis zu 26 Wochen an Nagern und Nicht-Nagern verursachten bei Dosisspiegeln, die über die humane therapeutische systemische Exposition um das 14- bis 47-fache (basierend auf Plasmaspiegeln) hinausgingen, keine organische Toxizität. Es wurden nur erwartete pharmakologische Effekte wie Hypotension, Hautrötung, Dyspnoe und erhöhte Darmmotilität beobachtet.

- Genotoxizität, Tumorigenität

In-vitro- und In-vivo-Untersuchungen auf genotoxische Wirkung haben keine Hinweise für ein mutagenes Potential ergeben.

Bei Tumorigenitätsprüfungen an Ratten und Mäusen wurde kein tumorigenes Potential von Iloprost beobachtet.

- Reproduktionstoxizität

In Studien zur Embryo- und Fetotoxizität an Ratten führte die kontinuierliche intravenöse Verabreichung von Iloprost dosisunabhängig zu Anomalien von einzelnen Phalangen der Vorderpfoten bei wenigen Feten/Jungtieren.

Diese Veränderungen werden nicht als echte teratogene Effekte eingestuft, sondern stehen höchstwahrscheinlich in Zusammenhang mit von Iloprost hervorgerufenen Wachstumsverzögerungen in der späten Organogenese aufgrund von hämodynamischen Veränderungen der fetoplazentaren Einheit. Man kann annehmen, dass diese Wachstumsverzögerung weitestgehend während der postnatalen Entwicklung reversibel ist. In vergleichbaren Studien zur Embryotoxizität von Kaninchen und Affen wurden keine derartigen Zehenanomalien oder andere makroskopisch-strukturelle Anomalien beobachtet, nicht einmal nach wesentlich höheren Dosisspiegeln, die die humane Dosis um das Mehrfache überstieg.

Bei Ratten wurde ein Übertritt von extrem niedrigen Iloprost-Spiegeln in die Milch beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Trometamol, Ethanol 96 % (v/v), Natriumchlorid, 1N-Salzsäure, Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Es sind keine Daten für andere als die unter Abschnitt 6.6 „Hinweise für die Handhabung“ beschriebenen Arzneimittel verfügbar.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Haltbarkeit in der verkaufsfertigen Packung beträgt 4 Jahre

Nach Ablauf des auf der Packung angegebenen Verfallsdatums nicht mehr verwenden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Es sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.
Alle Arzneimittel sind vorschriftsmäßig und für Kinder unzugänglich aufzubewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Farblose Ampullen zu 1 ml, Glas Typ I enthalten 0,5 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.
Packungsgrößen: 5 Ampullen zu 0,5 ml Konzentrat

6.6 Hinweise für die Handhabung (Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung)

Ilomedin Infusionslösungskonzentrat darf nur verdünnt angewendet werden.

Um die Sterilität zu gewährleisten, ist die Infusionslösung jeden Tag frisch zuzubereiten.

Wegen möglicher Interaktionen darf der gebrauchsfertigen Infusionslösung kein anderes Arzneimittel zugesetzt werden.

<u>Anweisungen zur Verdünnung</u>

Der Inhalt der Ampulle muss mit dem Verdünnungsmittel gründlich gemischt werden.

Verdünnung von Ilomedin 10 µg/0,5 ml zur Anwendung mittels Infusionspumpe:
Der Inhalt einer 0,5 ml Ampulle Ilomedin (d.h. 10 µg) wird mit steriler physiologischer Kochsalzlösung oder einer 5 %igen Glukoselösung auf ein Endvolumen von 50 ml verdünnt.

Verdünnung von Ilomedin 10 µg/0,5 ml zur Anwendung mittels Infusionsspritzenpumpe:

Der Inhalt einer 0,5 ml Ampulle Ilomedin (d.h. 10 µg) wird mit steriler physiologischer Kochsalzlösung oder einer 5 %igen Glukoselösung auf ein Endvolumen von 5 ml verdünnt.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Zulassungsinhaber:
Advanz Pharma Limited
Unit 17, Northwood House,
Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 V504,
Irland

8. ZULASSUNGSNUMMER

1-22460

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 25.3.1998
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 17.12.2012

10. STAND DER INFORMATION

10.2026

VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT
Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten