

Iloprost-ratiopharm 20/100 Mikrogramm/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

ratiopharm

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Iloprost-ratiopharm 20 Mikrogramm/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Iloprost-ratiopharm 100 Mikrogramm/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Iloprost-ratiopharm 20 Mikrogramm/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

1 ml enthält 20 Mikrogramm Iloprost.

Jede Ampulle mit 1 ml enthält 20 Mikrogramm Iloprost.

Jede Ampulle mit 2,5 ml enthält 50 Mikrogramm Iloprost.

Iloprost-ratiopharm 100 Mikrogramm/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

1 ml enthält 100 Mikrogramm Iloprost.

Jede Ampulle mit 0,5 ml enthält 50 Mikrogramm Iloprost.

Jede Ampulle mit 1 ml enthält 100 Mikrogramm Iloprost.

Vor der Anwendung ist eine weitere Verdünnung erforderlich.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Iloprost-ratiopharm 20 Mikrogramm/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Jede Ampulle enthält 1,62 mg Ethanol pro ml Konzentrat.

Iloprost-ratiopharm 100 Mikrogramm/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Jede Ampulle enthält 8,10 mg Ethanol pro ml Konzentrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Durchsichtige klare, partikelfreie Lösung

Iloprost-ratiopharm 20 Mikrogramm/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

pH-Wert: 7,9 – 8,9

Osmolalität: 300 – 360 mOsmol/kg

Iloprost-ratiopharm 100 Mikrogramm/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

pH-Wert: 7,7 – 8,7

Osmolalität: 430 – 490 mOsmol/kg

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung der fortgeschrittenen Thrombangiitis obliterans (Buerger-Krankheit) mit schwerer Ischämie der Extremitäten, in Fällen, bei denen eine Revaskularisierung nicht möglich ist.

Behandlung von Patienten mit schwerer peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK), insbesondere in Fällen, bei denen das Risiko einer Amputation besteht und eine Operation oder Angioplastie nicht möglich ist.

Behandlung von Patienten mit schwerem Morbus Raynaud, die nicht auf andere therapeutische Maßnahmen ansprechen.

Iloprost-ratiopharm 20/100 Mikrogramm/ml

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

ratiopharm

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Iloprost-ratiopharm darf nur in Krankenhäusern oder in Arztpraxen mit entsprechender Ausstattung und unter strenger Überwachung an die Patienten verabreicht werden.

Bei Frauen ist vor Beginn der Behandlung die Möglichkeit einer Schwangerschaft auszuschließen.

Nach der Verdünnung wird Iloprost-ratiopharm als intravenöse Infusion über eine periphere Vene oder einen zentralen Venenkatheter innerhalb von 6 Stunden täglich verabreicht, wie in Abschnitt 6.6 beschrieben. Die Dosis ist je nach individueller Verträglichkeit anzupassen. Sie liegt im Bereich zwischen 0,5 und 2,0 ng Iloprost/kg Körpergewicht pro Minute.

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

Der Inhalt der Ampulle ist gründlich mit dem Verdünnungsmittel zu mischen.

Zu Beginn der Infusion und nach jeder Dosissteigerung sind Blutdruck- und Herzfrequenzkontrollen erforderlich.

In den ersten 2–3 Tagen der Behandlung ist die individuell verträgliche Dosis zu ermitteln. Die Erstbehandlung sollte mit einer Infusionsgeschwindigkeit von 0,5 ng/kg/min über eine halbe Stunde begonnen werden. Die Dosis sollte dann in etwa halbstündlichen Abständen in Schritten von 0,5 ng/kg/min bis maximal 2,0 ng/kg/min gesteigert werden. Die genaue Infusionsrate, die auf der Grundlage des Körpergewichts berechnet wird, sollte auf 0,5 bis 2,0 ng/kg/min eingestellt werden (siehe dazu nachfolgende Tabellen zur Anwendung mit einer Infusionspumpe oder mit einem Injektor).

Falls Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen und Übelkeit oder unerwünschter Blutdruckabfall auftreten, sollte die Infusionsgeschwindigkeit reduziert werden, bis die für den Patienten verträgliche Dosis ermittelt worden ist. Bei schwerwiegenden Nebenwirkungen sollte die Infusion unterbrochen werden.

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

Je nach vorhandener Infusionstechnik gibt es zwei verschiedene Möglichkeiten, den Inhalt einer Ampulle zu verdünnen. Davon ist die eine verdünnte Lösung zehnfach geringer konzentriert als die andere (0,2 µg/ml im Gegensatz zu 2 µg/ml) und darf nur mit einer Infusionspumpe verabreicht werden. Die höher konzentrierte Lösung darf dagegen nur mit einem Injektor appliziert werden; siehe Abschnitt 6.6.

Infusionsgeschwindigkeit [ml/h] für verschiedene Dosen bei Verwendung einer Infusionspumpe

Im Allgemeinen wird die gebrauchsfertige Infusionslösung (0,2 µg/ml) mittels einer Infusionspumpe (z. B. vom Typ Infusomat[®]) intravenös infundiert. Hinweise zur Verdünnung für die Anwendung mit einer Infusionspumpe siehe Abschnitt 6.6.

Wenn Iloprost-ratiopharm in einer Konzentration von 0,2 µg/ml verabreicht werden soll, ist die erforderliche Infusionsgeschwindigkeit gemäß dem zuvor beschriebenen Schema zu ermitteln, um eine Dosis im Bereich von 0,5 bis 2,0 ng/kg/min zu erreichen.

Anhand der folgenden Tabelle kann die dem Gewicht des Patienten und der zu infundierenden Dosis entsprechende Infusionsgeschwindigkeit bestimmt werden. Zur Ermittlung der korrekten Infusionsgeschwindigkeit (ml/h) sind das tatsächliche Körpergewicht des Patienten und die erforderliche Dosis (ng/kg/min) aus der nachstehenden Tabelle auszuwählen. Dabei sind ggf. Zwischenwerte zur Anpassung an das tatsächliche Körpergewicht der Patienten zu ermitteln und dann die Infusionsgeschwindigkeit auf die Zieldosis in ng/kg KG/min einzustellen.

Körpergewicht (kg)	Dosis (ng/kg/min)			
	0,5	1,0	1,5	2,0
	Infusionsgeschwindigkeit (ml/h)			
40	6,0	12	18,0	24
50	7,5	15	22,5	30

Iloprost-ratiopharm 20/100 Mikrogramm/ml

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

ratiopharm

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 eines Injektors

Für die Infusion kann alternativ ein Injektor (z. B. Perfusor[®]) mit einer 50-ml-Spritze verwendet werden. Hinweise zur Verdünnung für die Anwendung mit einem Injektor siehe Abschnitt 6.6.

Wenn Iloprost-ratiopharm in einer Konzentration von 2 µg/ml verabreicht werden soll, ist die erforderliche Infusionsgeschwindigkeit gemäß dem zuvor beschriebenen Schema zu ermitteln, um eine Dosis im Bereich von 0,5 bis 2,0 ng/kg/min zu erreichen.

Anhand der folgenden Tabelle kann die dem Gewicht des Patienten und der zu infundierenden Dosis entsprechende Infusionsgeschwindigkeit bestimmt werden. Zur Ermittlung der korrekten Infusionsgeschwindigkeit (ml/h) sind das tatsächliche Körpergewicht des Patienten und die erforderliche Dosis (ng/kg/min) aus der nachstehenden Tabelle auszuwählen. Dabei sind ggf. Zwischenwerte zur Anpassung an das tatsächliche Körpergewicht der Patienten zu ermitteln und dann die Infusionsgeschwindigkeit auf die Zieldosis in ng/kg KG/min einzustellen.

Körpergewicht (kg)	Dosis (ng/kg/min)			
	0,5	1,0	1,5	2,0
Infusionsgeschwindigkeit (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

Iloprost-ratiopharm 20/100 Mikrogramm/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

ratiopharm

110	1,65	3,3	4,95	6,6
-----	------	-----	------	-----

Die Dauer der Behandlung beträgt bis zu 4 Wochen. Bei Morbus Raynaud sind oft kürzere Behandlungszeiträume (3–5 Tage) ausreichend, um eine Verbesserung über mehrere Wochen zu erreichen.

Eine Dauerinfusion über mehrere Tage wird nicht empfohlen, weil sich möglicherweise eine Tachyphylaxie bezüglich der Wirkung auf die Thrombozyten oder eine Rebound-Hyperaggregabilität der Thrombozyten am Ende der Behandlung entwickeln kann. Klinische Komplikationen sind in diesem Zusammenhang jedoch nicht berichtet worden.

Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion

Bei Patienten mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz und bei Patienten mit Leberzirrhose ist zu beachten, dass die Elimination von Iloprost vermindert ist. Bei diesen Patienten muss die Dosis reduziert werden (z. B. auf die Hälfte der empfohlenen Dosis).

4.3 Gegenanzeigen

- Schwangerschaft;
- Stillzeit;
- Erkrankungen, bei denen die Wirkungen von Iloprost auf die Thrombozyten das Blutungsrisiko erhöhen könnten (z. B. florides Magengeschwür, Trauma, intrakranielle Blutungen);
- schwere koronare Herzkrankheit oder instabile Angina pectoris; Myokardinfarkt innerhalb der letzten 6 Monate; akute oder chronische Herzinsuffizienz (NYHA-Klassen II–IV); schwere Herzrhythmusstörungen;
- Verdacht auf Lungenstauung;
- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Eine dringend indizierte Amputation (z. B. bei infizierter Gangrän), sollte nicht zugunsten eines Behandlungsversuches mit Iloprost-ratiopharm zurückgestellt werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Der Patient sollte nachdrücklich angehalten werden, das Rauchen einzustellen.

Die Elimination von Iloprost ist bei Patienten mit Leberfunktionsstörung und bei Patienten mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz vermindert (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Bei Patienten mit arterieller Hypotonie sollten entsprechende Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden, damit ein weiterer Blutdruckabfall vermieden werden kann. Patienten mit klinisch relevanten Herzerkrankungen sollten engmaschig überwacht werden.

Falls Iloprost am liegenden Patienten angewendet wird, ist darauf zu achten, dass beim Aufstehen das Risiko einer orthostatischen Hypotonie besteht.

Bei Patienten mit zerebrovaskulärem Insult (z. B. transitorische ischämische Attacke, Schlaganfall) innerhalb der letzten 3 Monate sind Nutzen und Risiko sorgfältig gegeneinander abzuwägen (siehe auch Abschnitt 4.3).

Es liegen derzeit nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Iloprost bei Kindern und Jugendlichen vor.

Die paravasale Infusion von unverdünntem Iloprost-ratiopharm kann zu lokalen Veränderungen an der Injektionsstelle führen.

Es sind entsprechende Vorsichtsmaßnahmen zu treffen, um einen Kontakt mit der Haut und den Augen zu vermeiden. Eine orale Einnahme oder der Kontakt mit Schleimhäuten ist zu vermeiden. Bei Hautkontakt kann Iloprost langandauernde, aber schmerzlose Erytheme verursachen. Sollte Iloprost auf die Haut oder in die Augen gelangen, sollte die betroffene Stelle sofort mit reichlich Wasser oder physiologischer Natriumchloridlösung gespült werden.

Sonstige Bestandteile

Ethanol

Iloprost-ratiopharm 20 Mikrogramm/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Dieses Arzneimittel enthält jeweils 1,62 mg Alkohol (Ethanol) in jeder 1-ml-Ampulle Konzentrat und 4,05 mg in jeder 2,5-ml-Ampulle Konzentrat. Die Menge in 1 ml dieses Arzneimittels entspricht weniger als 1 ml Bier oder Wein. Die geringe Alkoholmenge in diesem Arzneimittel hat keine wahrnehmbaren Auswirkungen.

Iloprost-ratiopharm 20/100 Mikrogramm/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

ratiopharm

Iloprost-ratiopharm 100 Mikrogramm/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Dieses Arzneimittel enthält jeweils 8,10 mg Alkohol (Ethanol) in jeder 1-ml-Ampulle Konzentrat und 4,05 mg in jeder 0,5-ml-Ampulle Konzentrat. Die Menge in 1 ml dieses Arzneimittels entspricht weniger als 1 ml Bier oder Wein. Die geringe Alkoholmenge in diesem Arzneimittel hat keine wahrnehmbaren Auswirkungen

Natrium

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Iloprost kann die Blutdruck-senkende Wirkung von β -Rezeptorenblockern, Calciumantagonisten, Vasodilatoren und ACE-Hemmern verstärken. Bei deutlicher Blutdrucksenkung während der Behandlung kann dies durch Reduktion der Dosis von Iloprost korrigiert werden.

Bei Vorbehandlung mit Glukokortikoiden wird im Tierexperiment die vasodilatierende Wirkung von Iloprost abgeschwächt, während die thrombozytenaggregationshemmende Wirkung unbeeinflusst bleibt. Die Bedeutung dieses Befundes für die Anwendung am Menschen ist nicht bekannt.

Da Iloprost die Plättchenaggregation hemmt, kann eine gleichzeitige Gabe von Antikoagulanzen (wie Heparin, Antikoagulanzen vom Kumarintyp) oder anderen Thrombozytenaggregationshemmern (wie Acetylsalicylsäure, nicht-steroidale Antiphlogistika, Phosphodiesterasehemmer und Nitrovasodilatoren wie Molsidomin) das Blutungsrisiko erhöhen. Beim Auftreten von Blutungen ist die Infusion von Iloprost abzubrechen.

Die orale Prämedikation mit Acetylsalicylsäure in einer Dosierung von bis zu 300 mg/Tag über einen Zeitraum von 8 Tagen hatte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Iloprost.

Die Ergebnisse von Studien am Menschen haben gezeigt, dass Iloprost keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik oraler Mehrfachdosen von Digoxin bei Patienten hat. Darüber hinaus hat Iloprost keinerlei Auswirkungen auf die Pharmakokinetik des Gewebeplasminogenaktivators (t-PA) als Begleitmedikation.

Auch wenn keine klinischen Studien durchgeführt wurden, zeigten *In-vitro*-Studien zur Untersuchung des Cytochrom-P450-Enzyme-hemmenden Potenzials von Iloprost, dass keine relevante Hemmung des Wirkstoffmetabolismus über dieses Enzymsystem durch Iloprost zu erwarten ist.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Iloprost-ratiopharm darf während der Schwangerschaft oder Stillzeit nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Schwangerschaft

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen zur Anwendung von Iloprost während der Schwangerschaft vor. Präklinische Studien ergaben Hinweise auf eine Fetotoxizität bei Ratten, jedoch nicht bei Kaninchen oder Affen (siehe Abschnitt 5.3).

Da das potenzielle Risiko einer therapeutischen Anwendung von Iloprost während der Schwangerschaft nicht bekannt ist, müssen Frauen im gebärfähigen Alter während der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Iloprost in die Muttermilch übergeht. Da sehr geringe Mengen in die Muttermilch von Ratten übergehen, sollte Iloprost-ratiopharm nicht bei stillenden Frauen angewendet werden.

Fertilität

Tierexperimentelle Studien an Ratten haben keine Auswirkungen von Iloprost auf die männliche und weibliche Fertilität gezeigt

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

Nicht zutreffend

Iloprost-ratiopharm 20/100 Mikrogramm/ml

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

ratiopharm

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Insgesamt basiert das Sicherheitsprofil von Iloprost auf Daten, die nach der Markteinführung erhoben wurden, sowie auf gepoolten Daten aus klinischen Studien. Die tatsächliche Inzidenz basiert auf kumulativen Daten von 3.325 Patienten, die Iloprost entweder im Rahmen kontrollierter oder unkontrollierter klinischer Studien oder eines Arzneimittel-Härtefallprogramms (*Compassionate Use*) erhalten hatten. Diese Patienten waren i. A. ältere und multimorbide Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK) in den fortgeschrittenen Stadien III und IV sowie Patienten mit Thrombangiitis obliterans. Weitere Informationen siehe nachstehende Tabelle.

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen ($\geq 10\%$) bei Patienten, die Iloprost während klinischer Studien erhielten, sind Kopfschmerzen, Gesichtsrötung (Flush), Übelkeit, Erbrechen und Hyperhidrose. Diese Symptome treten am ehesten zu Beginn der Behandlung auf, solange die Dosis gesteigert wird. Jedoch verschwinden in der Regel alle diese Nebenwirkungen schnell nach Dosisreduktion.

Insgesamt sind die schwerwiegendsten Nebenwirkungen, die Patienten unter der Therapie mit Iloprost erfahren, zerebrovaskuläre Ereignisse (z. B. Schlaganfall), Myokardinfarkt, Lungenembolie, Herzversagen, zerebraler Krampfanfall, Hypotonie, Tachykardie, Asthma, Angina pectoris, Dyspnoe und Lungenödem.

Andere Nebenwirkungen hängen mit lokalen Reaktionen an der Infusionsstelle zusammen. An der Infusionsstelle können z. B. Rötung oder Schmerzen auftreten. Eine kutane Vasodilatation kann zu einem Streifenerythem über der Infusionsvene führen.

Die Nebenwirkungen, die nach Anwendung von Iloprost beobachtet wurden, sind in der unten aufgeführten Tabelle aufgelistet. Sie sind gemäß Systemorganklasse klassifiziert. Der geeignetste MedDRA-Begriff wurde gewählt, um eine bestimmte Reaktion und deren Synonyme und zusammenhängende Zustände zu beschreiben.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen aus klinischen Studien sind gemäß ihrer Häufigkeit klassifiziert. Es werden folgende Häufigkeitsgruppen verwendet:

sehr häufig $\geq 1/10$; häufig $\geq 1/100$, $< 1/10$; gelegentlich $\geq 1/1.000$, $< 1/100$ und selten $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$.

Tabelle: Nebenwirkungen, die während klinischer Studien berichtet oder nach der Markteinführung bei Patienten beobachtet wurden, die mit Iloprost als Infusion behandelt wurden

Systemorganklasse (MedDRA)	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Thrombozytopenie	
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Appetitlosigkeit		
Psychiatrische Erkrankungen		Apathie, Verwirrung	Angstzustände, Depression, Halluzination	
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Schwindel, Vertigo, Parästhesie/Gefühl von Herzklopfen, Hyperästhesie, Brennen, Unruhe, Agitiertheit, Sedation, Benommenheit	Zerebraler Krampfanfall*, Synkope, Tremor, Migräne	

Iloprost-ratiopharm 20/100 Mikrogramm/ml

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

ratiopharm

Augenerkrankungen			Verschwommenes Sehen, Augenirritation, Augenschmerzen	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths				Vestibuläre Störung
Herzerkrankungen		Tachykardie*, Bradykardie, Angina pectoris*	Myokardinfarkt*, Herzversagen*, Arrhythmie/Extrasystolen	
Gefäßerkrankungen	Gesichtsrotung (Flush)	Hypotonie*, erhöhter Blutdruck	Zerebrovaskuläre Ereignisse*/zerebrale Ischämie, Lungenembolie*, tiefe Venenthrombose	
Erkrankungen der Atem- wege, des Brustraums und Mediastinums		Dyspnoe*	Asthma*, Lungenödem*	Husten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Erbrechen	Diarrhoe, abdominale Beschwerden /Bauchschmerzen	Hämorrhagische Diarrhoe, rektale Blutungen, Dyspepsie, rektaler Tenesmus, Verstopfung, Aufstoßen, Dysphagie, trockener Mund, Dysgeusie	Proktitis
Leber- und Gallenerkrankungen			Ikterus	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Hyperhidrose		Pruritus	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Kieferschmerz, Trismus, Myalgie, Arthralgie	Tetanie, Muskelspasmen, Hypertonie	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Nierenschmerzen, schmerzhaft spastischer Harndrang, Urinveränderung, Dysurie, Harntrakterkrankung	

Iloprost-ratiopharm 20/100 Mikrogramm/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

ratiopharm

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Schmerzen, Pyrexie/erhöhte Körpertemperatur, Hitzegefühl, Asthenie, Unwohlsein, Schüttelfrost, Müdigkeit/Erschöpfung, Durst, Erythem, Schmerz, und Phlebitis an der Infusionsstelle		
--	--	---	--	--

* lebensbedrohliche Fälle und/oder Fälle mit Todesfolge wurden berichtet

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Iloprost kann Angina pectoris, insbesondere bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit, hervorrufen.

Wenn Patienten gleichzeitig mit Thrombozytenaggregationshemmern, Heparin oder Antikoagulanzen vom Kumarintyp behandelt werden, ist das Blutungsrisiko erhöht (siehe auch Abschnitt 4.5).

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, Gesichtsrötung (Flush), Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe zu rechnen. Möglicherweise kommt es zu einem Blutdruckanstieg, Bradykardie oder Tachykardie sowie Glieder- oder Rückenschmerzen.

Therapie

Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt.

Eine Unterbrechung der Iloprost-Gabe, eine Überwachung sowie symptombezogene Maßnahmen werden empfohlen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Thrombozytenaggregationshemmer exklusive 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 durch Mediatoren wie Serotonin oder Histamin hervorgerufenen Gefäßpermeabilität in der Mikrozirkulation
- Stimulierung des endogenen Fibrinolysepotentials
- Hemmung der Adhäsion von Leukozyten nach Endothelläsion und der Leukozytenakkumulation in verletztem Gewebe sowie Verminderung der Freisetzung freier Sauerstoffradikale.

Der genaue Wirkmechanismus ist nicht bekannt.

Iloprost-ratiopharm 20/100 Mikrogramm/ml

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

ratiopharm

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Verteilung

Bereits 10–20 Minuten nach Beginn einer intravenösen Infusion wird die *Steady-State*-Plasmakonzentration erreicht. Es besteht ein linearer Zusammenhang zwischen der Infusionsgeschwindigkeit und der Plasmakonzentration im *Steady-State*. Bei einer Infusionsgeschwindigkeit von 3 ng/kg/min wird eine Plasmakonzentration von 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 dem Plasma beträgt 20 ± 5 ml/kg/min. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt 30 Minuten, wodurch bereits 2 Stunden nach Infusionsende die Plasmakonzentration von Iloprost auf weniger als 10 % der *Steady-State*-Konzentration abgesunken ist.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln auf der Ebene der Plasmaproteinbindung sind unwahrscheinlich, da der größte Anteil von Iloprost an Albumin im Blutplasma gebunden vorliegt (Proteinbindung: 60 %) und nur sehr niedrige Konzentrationen an freiem Iloprost erreicht werden. Eine Beeinflussung der Biotransformation anderer Arzneimittel durch die Iloprosttherapie ist wegen der Abbauegung und der niedrigen Absolutdosis von Iloprost ebenfalls sehr unwahrscheinlich.

Biotransformation und Elimination

Iloprost wird über die β -Oxidation der Carboxylseitenkette umfassend metabolisiert. Unveränderter Wirkstoff wird nicht ausgeschieden. Der Hauptmetabolit ist das Tetranoriloprost, das in vier Diastereoisomeren in freier und konjugierter Form im Urin gefunden wird. Tetranoriloprost ist pharmakologisch inaktiv. Die Ausscheidung der Iloprostmetabolite erfolgt zu 80 % renal und zu 20 % biliär. Die Elimination der Metabolite aus Plasma und mit dem Urin erfolgt jeweils in zwei Phasen, für die Halbwertszeiten von etwa 2 und 5 Stunden (Plasma) bzw. 2 und 18 Stunden (Harn) berechnet wurden.

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion:

Bei chronischer, dialysepflichtiger Niereninsuffizienz ist die Clearance von Iloprost um das 2- bis 4-Fache vermindert.

Eingeschränkte Leberfunktion:

Bei Patienten mit Leberzirrhose ist die Clearance von Iloprost um das 2- bis 4-Fache vermindert.

Alter und Geschlecht

Alter und Geschlecht sind für die Pharmakokinetik von Iloprost nicht klinisch bedeutsam.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Präklinische Effekte wurden nur nach Expositionen beobachtet, die ausreichend über der maximalen humantherapeutischen Exposition lagen, was auf eine geringe Relevanz für die klinische Anwendung hindeutet.

Systemische Toxizität

In den tierexperimentellen Studien zur akuten Toxizität kam es bei oraler und intravenöser Gabe von Iloprost in Dosen, die zwei Zehnerpotenzen über der intravenösen therapeutischen Dosierung lagen, zu Vergiftungserscheinungen oder Tod.

In Anbetracht der hohen pharmakologischen Potenz von Iloprost und der absoluten therapeutischen Dosierung belegen die akuten Toxizitätsstudien jedoch kein Risiko für akute unerwünschte Wirkungen beim Menschen. Wie für Prostazykline zu erwarten, verursachte Iloprost hämodynamische Effekte (Vasodilatation, Hautrötungen, Hypotonie, Hemmung der Plättchenaggregation, Atembeschwerden) und prinzipielle Anzeichen einer Vergiftung wie Apathie, Gangunsicherheit und Haltungsveränderungen.

Kontinuierliche i.v./s.c. Infusionen von Iloprost über 26 Wochen bei Nagern und Nicht-Nagern in Dosierungen, die bezogen auf den Plasmaspiegel die humantherapeutische Exposition um das 14- bis 47-fache überschritten (basierend auf den Plasmaspiegeln), verursachten keine Organtoxizität. Es wurden lediglich die zu erwartenden pharmakologischen Effekte wie Hypotension, Hautrötungen, Atemnot und verstärkte Darmbewegungen beobachtet.

Die systemische Exposition war bei parenteraler Verabreichung 3,5-mal höher als die maximale Exposition bei Inhalation (bezogen auf die maximale Plasmakonzentration C_{max}). Bei dieser Dosierung von 48,7 μ g/kg/Tag traten in einer 26-wöchigen Ratten-Studie zur Inhalationstoxizität keine toxischen Effekte auf. Nach Inhalation betrug die Exposition (berechnet auf Basis des AUC-Wertes) das mehr als 13-fache des entsprechenden humantherapeutischen Wertes.

Iloprost-ratiopharm 20/100 Mikrogramm/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

ratiopharm

Genotoxisches Potenzial, Kanzerogenität

In-vitro- und *In-vivo*-Untersuchungen auf genotoxische Wirkungen ergaben keine Hinweise auf ein mutagenes Potenzial.

In Untersuchungen zur Kanzerogenität bei Ratten und Mäusen konnte für Iloprost kein kanzerogenes Potenzial nachgewiesen werden.

Reproduktionstoxizität

In Embryo- und Fetotoxizitätsstudien bei Ratten führte die kontinuierliche intravenöse Gabe von Iloprost unabhängig von der Dosis zu Zehenanomalien der Vorderpfoten bei einzelnen Feten/Jungtieren.

Diese Veränderungen werden nicht als im eigentlichen Sinne teratogene Wirkungen aufgefasst, sind jedoch höchstwahrscheinlich auf eine Iloprost-induzierte Wachstumsstörung in der späten Organogenese aufgrund von hämodynamischen Veränderungen in der fetoplazentalen Einheit zurückzuführen. Es kann angenommen werden, dass diese Wachstumsstörung während des Verlaufs der postnatalen Entwicklung größtenteils reversibel ist. In vergleichbaren Untersuchungen zur Embryotoxizität bei Kaninchen und Affen wurden keine solchen Zehenanomalien oder sonstige makroskopische Auffälligkeiten beobachtet, nicht einmal nach bedeutend höheren Dosen, die die Dosierung beim Menschen um ein Vielfaches überschritten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Trometamol
Ethanol 96 %
Natriumchlorid
Salzsäure 3,65 % (zur pH-Wert-Einstellung)
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

Ungeöffnete Ampulle:

4 Jahre

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung wurde für 24 Stunden bei 25 °C nachgewiesen, wenn die Verdünnung mit 0,9%iger Natriumchloridlösung oder 5%iger Dextroselösung erfolgt ist. Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden, sofern die Verdünnungsmethode das Risiko einer mikrobiellen Kontamination nicht ausschließt. Sollte die gebrauchsfertige Infusionslösung nicht unmittelbar angewendet werden, unterliegen die Lagerungsdauer und -bedingungen der Verantwortung des Anwenders.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Iloprost-ratiopharm 20 Mikrogramm/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Ampulle aus Typ-IA-Glas mit 1,0 ml oder 2,5 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Iloprost-ratiopharm 100 Mikrogramm/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Ampulle aus Typ-IA-Glas mit 0,5 ml oder 1,0 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Erhältlich in Packungen mit 1 Ampulle, 5 Ampullen oder 10 Ampullen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Iloprost-ratiopharm darf nur nach Verdünnung angewendet werden. Aufgrund des Risikos einer pharmazeutischen Inkompatibilität darf der gebrauchsfertigen Infusionslösung kein anderes Arzneimittel zugesetzt werden.

Iloprost-ratiopharm 20/100 Mikrogramm/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

ratiopharm

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

Hinweise für die Verdünnung

Der Inhalt der Ampulle ist gründlich mit dem Verdünnungsmittel zu mischen.

Iloprost-ratiopharm 20 Mikrogramm/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Verdünnung von Iloprost-ratiopharm zur Anwendung in einer Infusionspumpe:

Der Inhalt einer Ampulle mit 1,0 ml Iloprost-ratiopharm (20 Mikrogramm) ist mit steriler physiologischer Natriumchloridlösung oder 5%iger Glukoselösung auf ein Endvolumen von 100 ml zu verdünnen.

Der Inhalt einer Ampulle mit 2,5 ml Iloprost-ratiopharm (50 Mikrogramm) ist mit steriler physiologischer Natriumchloridlösung oder 5%iger Glukoselösung auf ein Endvolumen von 250 ml zu verdünnen.

Nach der Rekonstitution sollte eine klare, farblose Lösung ohne sichtbare Partikel vorliegen.

Verdünnung von Iloprost-ratiopharm zur Anwendung in einem Injektor:

Der Inhalt einer Ampulle mit 1,0 ml Iloprost-ratiopharm (20 Mikrogramm) ist mit steriler physiologischer Natriumchloridlösung oder 5%iger Glukoselösung auf ein Endvolumen von 10 ml zu verdünnen.

Der Inhalt einer Ampulle mit 2,5 ml Iloprost-ratiopharm (50 Mikrogramm) ist mit steriler physiologischer Natriumchloridlösung oder 5%iger Glukoselösung auf ein Endvolumen von 25 ml zu verdünnen.

Iloprost-ratiopharm 100 Mikrogramm/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Verdünnung von Iloprost-ratiopharm zur Anwendung in einer Infusionspumpe:

Der Inhalt einer Ampulle mit 0,5 ml Iloprost-ratiopharm (50 Mikrogramm) ist mit steriler physiologischer Natriumchloridlösung oder 5%iger Glukoselösung auf ein Endvolumen von 250 ml zu verdünnen.

Der Inhalt einer Ampulle mit 1,0 ml Iloprost-ratiopharm (100 Mikrogramm) ist mit steriler physiologischer Natriumchloridlösung oder 5%iger Glukoselösung auf ein Endvolumen von 500 ml zu verdünnen.

Verdünnung von Iloprost-ratiopharm zur Anwendung in einem Injektor:

Der Inhalt einer Ampulle mit 0,5 ml Iloprost-ratiopharm (50 Mikrogramm) ist mit steriler physiologischer Natriumchloridlösung oder 5%iger Glukoselösung auf ein Endvolumen von 25 ml zu verdünnen.

Der Inhalt einer Ampulle mit 1,0 ml Iloprost-ratiopharm (100 Mikrogramm) ist mit steriler physiologischer Natriumchloridlösung oder 5%iger Glukoselösung auf ein Endvolumen von 50 ml zu verdünnen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Iloprost-ratiopharm 20 Mikrogramm/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
2201601.00.00

Iloprost-ratiopharm 100 Mikrogramm/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
2201602.00.00

Iloprost-ratiopharm 20/100 Mikrogramm/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

ratiopharm

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 24. Juni 2019

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 17. August 2023

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig