ADVANZ PHARMA

Ilomedin® 20 µg/1 ml
Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ilomedin® 20 µg/1 ml, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Ampulle mit 1 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 20 µg Iloprost (entsprechend 27 µg Iloprost-Trometamol).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
Dieses Arzneimittel enthält 1,62 mg Alkohol (Ethanol) und 3,54 mg (0,154 mmol) Natrium pro Ampulle mit 1 ml.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Durchsichtige klare, partikelfreie Lösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Fortgeschrittene Thrombangiitis obliterans (Buerger-Krankheit) mit schweren Durchblutungsstörungen in Fällen, bei denen eine Revaskularisierung nicht angezeigt ist.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Ilomedin 20 µg/1 ml soll nur unter strenger Kontrolle in Krankenhäusern oder in Arztpraxen durch angiologisch erfahrene Ärzte erfolgen, die mit modernen Möglichkeiten zur laufenden Überwachung der Herz- und Kreislauffunktion vertraut sind und über eine entsprechende Ausstattung verfügen.

Dosierung

Ilomedin 20 µg/1 ml wird nach vorschriftsmäßiger Verdünnung (siehe Abschnitt 6.6) intravenös über eine periphere Vene oder einen zentralen Venenkatheter innerhalb von 6 Stunden täglich verabreicht. Die pro Zeiteinheit zugeführte Dosis richtet sich nach der individuellen Verträglichkeit. Sie liegt im Bereich zwischen 0,5 und 2,0 ng Iloprost/kg Körpergewicht (KG) pro Minute.

In den ersten 2 – 3 Tagen wird die individuell verträgliche Dosis ermittelt. Zu diesem Zweck sollte die Behandlung mit einer Dosis 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 KG/min eingestellt werden (siehe dazu Tabellen in Abschnitt 6.6 zur Anwendung mit Infusionsschlauch- oder Infusionsspritzenpumpe).

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.

Die Dauer der Behandlung beträgt bis zu vier Wochen.
Eine Dauerinfusion über mehrere Tage wird nicht empfohlen, weil sich möglicherweise eine Tachyphylaxie bezüglich der Wirkung auf die Thrombozyten und eine Rebound-Hyperaggregabilität der Thrombozyten am Ende der Behandlung entwickeln kann. Klinische Komplikationen sind in diesem Zusammenhang nicht berichtet worden.

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

Art der Anwendung

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.
Je nach vorhandener Infusionstechnik werden aus einer Ampulle Ilomedin 20 µg/1 ml zwei unterschiedlich verdünnte gebrauchsfertige Lösungen hergestellt. Davon ist die eine gebrauchsfertige Lösung zehnfach geringer konzentriert als die andere (0,2 µg/ml im Gegensatz zu 2 µg/ml) und darf nur mit einer Infusionsschlauchpumpe (z. B. vom Typ Infusomat®) verabreicht werden. Die höher konzentrierte gebrauchsfertige Lösung (2 µg/ml) dagegen wird mit einer Infusionsspritzenpumpe (z. B. vom Typ Perfusor®) appliziert. (Hinweise zur Handhabung siehe Abschnitt 6.6).

4.3 Gegenanzeigen

Ilomedin 20 µg/1 ml darf nicht angewendet werden
- bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- während der Schwangerschaft,
- in der Stillzeit,
- in Situationen, in denen die Wirkung von Ilomedin 20 µg/1 ml auf die Thrombozyten das Risiko für Blutungskomplikationen erhöhen könnte (z. B. florides Magengeschwür, Trauma, intrakranielle Blutungen),
- bei schwerer koronarer Herzkrankheit oder instabiler Angina pectoris,
- nach Myokardinfarkt innerhalb der letzten sechs Monate,
- bei akuter oder chronischer Herzinsuffizienz (NYHA II – IV),
- bei schwerwiegenden Herzrhythmusstörungen,
- bei Verdacht auf Lungenstauung.

Eine dringend indizierte Amputation (z. B. bei infizierter Gangrän) sollte nicht zugunsten eines Behandlungsversuchs mit Ilomedin 20 µg/1 ml zurückgestellt werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Besondere Warnhinweise

Der Patient sollte nachdrücklich angehalten werden, das Rauchen einzustellen.
Es ist zu berücksichtigen, dass die Iloprost-Ausscheidung bei Patienten mit Leberfunktionsstörung und bei Patienten mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz vermindert ist (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).
Bei Patienten mit niedrigem Blutdruck sollten entsprechende Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden, damit ein weiterer Blutdruckabfall vermieden werden kann. Patienten mit klinisch relevanten Herzerkrankungen sollten engmaschig überwacht werden.
Die Möglichkeit einer orthostatischen Hypotonie beim Aufstehen des Patienten nach Beendigung der Infusion sollte bedacht werden.
Bei Patienten mit zerebrovaskulärem Insult (z. B. transitorische ischämische Attacke, Schlaganfall) innerhalb der letzten drei Monate sind Nutzen und Risiko sorgfältig gegeneinander abzuwägen (siehe auch Abschnitt 4.3 Blutungsrisiko, z. B. intrakranielle Blutung).

Besondere Vorsichtsmaßnahmen

Zurzeit liegen nur vereinzelte Berichte über die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen vor.

Die paravasale Infusion von unverdünntem Ilomedin 20 µg/1 ml kann zu lokalen Veränderungen an der Injektionsstelle führen.
Ilomedin 20 µg/1 ml darf nicht in Kontakt mit der Haut oder in die Augen gelangen. Eine orale Einnahme oder der Kontakt mit Schleimhäuten ist zu vermeiden. Bei Hautkontakt kann Ilomedin 20 µg/1 ml langandauernde, aber schmerzlose Erytheme verursachen. Sollte Ilomedin 20 µg/1 ml auf die Haut gelangen, sollte die betroffene Stelle sofort mit reichlich Wasser oder physiologischer Natriumchloridlösung gespült werden.

Wichtige Warnhinweise zu bestimmten sonstigen Bestandteilen

Ilomedin 20 µg/1 ml enthält Alkohol:
Dieses Arzneimittel enthält 1,62 mg Alkohol (Ethanol) pro Ampulle mit 1 ml. 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.
Ilomedin 20 µg/1 ml enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 1 ml, d. h. es ist nahezu „natriumfrei".

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Iloprost kann die blutdrucksenkende Wirkung von β-Rezeptorenblockern, Calciumantagonisten, Vasodilatatoren und ACE-Hemmern verstärken. Bei unerwünscht starker Blutdrucksenkung sollte die Dosis von Iloprost reduziert 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 Antikoagulanzien (wie Heparin, Antikoagulanzien vom Kumarintyp) oder anderen Thrombozytenaggregationshemmern (wie Acetylsalicylsäure, nicht-steroidale Antiphlogistika, Phosphodiesterasehemmer und Nitrovasodilatatoren, z. B. 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 acht Tagen hatte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Iloprost. Die Ergebnisse von Studien am Menschen haben gezeigt, dass Iloprost-Infusionen keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik oraler Mehrfachdosen von Digoxin bei Patienten haben. Darüber hinaus hat Iloprost keinerlei Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von t-PA als Begleitmedikation. Auch wenn noch keine klinischen Studien durchgeführt wurden, zeigten *In-vitro*-Studien zur Untersuchung des Zytochrom-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

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Iloprost bei schwangeren Frauen vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Die Anwendung von Ilomedin 20 µg/1 ml ist während der Schwangerschaft kontraindiziert. Frauen im gebärfähigen Alter sollten während einer Therapie mit Ilomedin 20 µg/1 ml effektive Verhütungsmaßnahmen anwenden (siehe Abschnitt 4.3).

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob der Wirkstoff beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Bei Ratten ging Iloprost in geringem Maß in die Muttermilch über. Die Anwendung von Ilomedin 20 µg/1 ml ist in der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

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.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Insgesamt basiert das Sicherheitsprofil für Ilomedin 20 µg/1 ml auf Daten klinischer Studien, die nach der Markteinführung erhoben wurden, sowie aus gepoolten Studiendaten. 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 Thromboangiitis obliterans (TAO) (für Details siehe Tabelle 1).

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen (≥ 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, um die optimal verträgliche Dosis für den einzelnen Patienten zu ermitteln. 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 und Schmerzen auftreten. Eine kutane Vasodilatation kann zu einem Streifenerythem über der Infusionsvene führen.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen, die nach Anwendung von Ilomedin 20 µg/1 ml beobachtet wurden, sind in der unten aufgeführten Tabelle aufgelistet. Sie sind gemäß Systemorganklasse klassifiziert (MedDRA Version 14.1). Der geeignetste MedDRA-Begriff wurde gewählt, um eine bestimmte Reaktion und deren Synonyme und zusammenhängende Zustände zu beschreiben.

Nebenwirkungen aus klinischen Studien sind gemäß ihrer Häufigkeit klassifiziert.

Siehe Tabelle 1

Tabelle 1: Nebenwirkungen, die während klinischer Studien berichtet oder nach der Markteinführung bei Patienten beobachtet wurden, die mit Ilomedin 20 µg/1 ml behandelt wurden.

Systemorganklasse (MedDRA)	Sehr Häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)
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	
Augenerkrankungen			Verschwommenes Sehen, Augenirritation, Augenschmerzen	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths				Vestibuläre Störung
Herzerkrankungen		Tachykardie*, Bradykardie, Angina pectoris*	Myokardinfarkt*, Herzversagen*, Arrhythmie/Extrasystolen	

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 3

Fortsetzung der Tabelle

Systemorganklasse (MedDRA)	Sehr Häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)
Gefäßerkrankungen	Gesichtsrötung (Flushing)	Hypotonie*, erhöhter Blutdruck	Zerebrovaskuläre Ereignisse*/Zerebrale Ischämie, Lungenembolie*, Tiefe Venenthrombose	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Dyspnoe*	Asthma*, Lungenödem*	Husten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Erbrechen	Diarrhoe, abdominelle Beschwerden/Bauchschmerzen	Hämorrhagische Diarrhoe, Rektale Blutungen, Dyspepsie, Rektaler Tenesmus, Verstopfung, Aufstoßen, Dysphagie, Trockener Mund/ Dysgeusie (Störungen des Geschmacksempfindens)	Proktitis
Leber- und Gallenerkrankungen			Ikterus	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	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	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Schmerzen, Pyrexie/erhöhte Körpertemperatur, Hitzegefühl, Asthenie/Unwohlsein, Schüttelfrost, Müdigkeit/Erschöpfung, Durst, Reaktionen an der Infusionsstelle (Erythem, Schmerz, Phlebitis)		

* lebensbedrohliche Fälle und/oder Fälle mit Todesfolge wurden berichtet

Iloprost kann Angina pectoris, insbesondere bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit, hervorrufen. Wenn Patienten gleichzeitig mit anderen Thrombozytenaggregationshemmern, Heparin oder Antikoagulantien vom Kumarin-Typ behandelt werden, ist das Blutungsrisiko erhöht.

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: http://www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Es ist mit Blutdruckabfall sowie mit Kopfschmerzen, Rötung, 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 (Chemisch stabiles Prostazyklinanalogon/durchblutungsförderndes Mittel) excl. 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
- 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.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Verteilung

Bereits 10–20 Minuten nach Beginn einer intravenösen Infusion stellt sich ein Gleichgewicht von Zufuhr und metabolischer Inaktivierung von Iloprost ein (Steady-State). Die Höhe des konstanten (Steady-State-) Plasmaspiegels hängt linear von der pro Zeiteinheit zugeführten Dosis ab. Bei einer Dosis von 3 ng/kg KG/min sind Plasmaspiegel von etwa 135 ± 24 pg/ml zu erwarten. 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 etwa 20 ± 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.
Die Pharmakokinetik von Iloprost ist unabhängig von Alter oder Geschlecht der Patienten, jedoch ist die Elimination des Wirkstoffs bei Patienten mit chronischer, dialysepflichtiger Niereninsuffizienz und Patienten mit Leberzirrhose um den Faktor 2–4 vermindert.
Wechselwirkungen mit anderen Arzneistoffen 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 Iloprostkonzentrationen erreicht werden. Eine Beeinflussung der Biotransformation anderer Arzneistoffe durch die Iloprosttherapie ist wegen der Abbauwege und der niedrigen Absolutdosis äußerst unwahrscheinlich.

Biotransformation

Iloprost wird vornehmlich über die β-Oxidation der Carboxylseitenkette 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.

Elimination

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.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Gentoxizität und zum kanzerogenen Potenzial 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. Die Relevanz für die klinische Anwendung wird als gering bewertet.

Akute und chronische Toxizität

In den tierexperimentellen Studien zur akuten Toxizität kam es bei oraler und intravenöser Gabe von Ilomedin 20 µg/1 ml in Dosen, die zwei Zehnerpotenzen über der intravenösen therapeutischen Dosierung lagen, zu Vergiftungserscheinungen oder Tod. In Anbetracht der großen pharmakologischen Aktivität von Ilomedin 20 µg/1 ml und der absoluten therapeutischen Dosierung belegen die akuten Toxizitätsstudien jedoch kein Risiko für akute unerwünschte Wirkungen beim Menschen. Wie für Prostazykline zu erwarten, verursachte Ilomedin 20 µg/1 ml 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 Ilomedin 20 µg/1 ml 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, 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 µg/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.

Genotoxisches Potenzial, Kanzerogenität

In-vitro- und *In-vivo*-Untersuchungen auf genotoxische Wirkung 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 davon ausgegangen 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 bei den Feten/Jungtieren 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 % (V/V)
Natriumchlorid
Salzsäure 3,65 %
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Für andere als die unter Abschnitt 6.6 beschriebenen Arzneimittel liegen keine Daten vor.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre (im unversehrten Behältnis)

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.
Lagerungsbedingungen des verdünnten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.6.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

1-ml-Ampullen: Glas-Typ I, farblos

Packungsgrößen:
5 Ampullen mit je 1 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
20 Ampullen (1 × 20) mit je 1 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
20 Ampullen (1 × 20) mit je 1 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (als Klinikpackung)
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

Hinweise zur Handhabung

Die gebrauchsfertige Infusionslösung ist unter aseptischen Bedingungen unmittelbar vor der Anwendung zuzubereiten.
Ilomedin 20 µg/1 ml sollte nur nach vorschriftsmäßiger Verdünnung angewendet werden. Wegen möglicher Interaktionen soll der gebrauchsfertigen Infusionslösung kein anderes Arzneimittel zugesetzt werden.
Um die Sterilität zu gewährleisten, ist die gebrauchsfertige Infusionslösung täglich frisch zuzubereiten.
Die gebrauchsfertige Lösung darf nur für einen Patienten und eine Infusion angewendet werden.
Nichtverbrauchter Ampulleninhalt bzw. nicht verbrauchte Infusionslösung sind zu verwerfen. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.
Sollte die gebrauchsfertige Infusionslösung nicht unmittelbar angewendet werden, unterliegen die Lagerungsdauer und -bedingungen der Verantwortung des Anwenders. Normalerweise darf die Lagerungsdauer 24 Stunden bei 2–8 °C nicht überschreiten, es sei denn, die Zubereitung wurde unter kontrollierten, validierten, aseptischen Bedingungen durchgeführt.

Sollte Ilomedin 20 µg/1 ml auf die Haut gelangen, ist die betroffene Stelle sofort mit reichlich Wasser oder physiologischer Natriumchloridlösung zu spülen (siehe Abschnitt 4.4).
Im Folgenden ist die Vorgehensweise zur Herstellung der gebrauchsfertigen Infusionslösung abhängig von dem verwendeten Applikationssystem beschrieben.

Verwendung einer volumetrischen Infusionsschlauchpumpe (z. B. vom Typ Infusomat®)

Im Allgemeinen wird die gebrauchsfertige Infusionslösung mittels einer Infusionsschlauchpumpe (z. B. vom Typ Infusomat®) intravenös infundiert.
Dazu wird der Inhalt einer 1 ml-Ampulle Ilomedin 20 µg/1 ml (d. h. 20 µg Iloprost) mit steriler physiologischer Natriumchloridlösung oder einer 5%igen Glukoselösung auf ein Endvolumen von 100 ml verdünnt. Der Ampulleninhalt und das Verdünnungsmittel sind intensiv zu mischen.
Die erforderlichen Infusionsgeschwindigkeiten für diese Infusionslösung (0,2 µg/ml), die zu Dosen zwischen 0,5 und 2,0 ng/kg KG/min gemäß des in Abschnitt 4.2 beschriebenen Dosierungsschemas führen, werden auf der Grundlage des individuellen Körpergewichts des Patienten berechnet und sind der Tabelle 2 zu entnehmen. 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.

Siehe Tabelle 2

Verwendung einer Infusionsspritzenpumpe (z. B. vom Typ Perfusor®)

Für die Infusion kann alternativ eine Infusionsspritzenpumpe mit einer 50-ml-Injektionsspritze (z. B. Perfusor®) verwendet werden.
In diesem Fall ist der Inhalt einer 1 ml-Ampulle Ilomedin 20 µg/1 ml (d. h. 20 µg Iloprost) mit steriler physiologischer Natriumchloridlösung oder 5%iger Glukoselösung auf ein Endvolumen von 10 ml zu verdünnen. Der Ampulleninhalt und das Verdünnungsmittel sind intensiv zu mischen.
Die erforderlichen Infusionsgeschwindigkeiten für diese Infusionslösung (2,0 µg/ml), die zu Dosen zwischen 0,5 und 2,0 ng/kg KG/min gemäß des in Abschnitt 4.2 beschriebenen Dosierungsschemas führen, werden auf der Grundlage des individuellen Körpergewichts des Patienten berechnet und sind der Tabelle 3 zu entnehmen. 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.

Siehe Tabelle 3

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER

42424.00.00

Tabelle 2: Infusionsgeschwindigkeit [ml/h] für verschiedene Dosen bei der Verwendung einer volumetrischen Infusionsschlauchpumpe (z. B. vom Typ Infusomat®)

Gebrauchsfertige Infusionslösung **0,2** µg/ml				
Körpergewicht [kg]	Dosis [ng/kg 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
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

Tabelle 3: Infusionsgeschwindigkeit [ml/h] für verschiedene Dosen bei Verwendung einer Infusionsspritzenpumpe (z. B. vom Typ Perfusor®)

Gebrauchsfertige Infusionslösung **2,0** µg/ml				
Körpergewicht [kg]	Dosis [ng/kg 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
110	1,65	3,3	4,95	6,6

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
18. August 1999
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 20. Dezember 2011

10. STAND DER INFORMATION

September 2026

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Rote Liste Service GmbH
www.fachinfo.de
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt