SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Iloprost Waymade 100 microgram/ml, concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén ampul van 0,5 ml bevat 67 microgram iloprost trometamol (overeenkomend met 50 microgram iloprost).

Hulpstof(fen) met bekend effect
Ethanol (96% v/v) 8,100 mg, natriumchloride 9,000 mg.

Eén ml concentraat bevat 134 microgram iloprost trometamol (overeenkomend met 100 microgram iloprost).

Na verdunning, voor gebruik in een infuuspomp, is het gehalte van iloprost trometamol per ml 0,268 microgram (overeenkomend met 0,2 microgram iloprost).

Na verdunning, voor gebruik in een injector, is het gehalte van iloprost trometamol per ml 2,68 microgram (overeenkomend met 2,0 microgram iloprost).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie
Kleurloze, heldere oplossing zonder zichtbare deeltjes met een pH van 7,5 - 8,5 en osmolaliteit van circa 420-460 mOm/kg.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van het gevorderde stadium van thromboangiitis obliterans (ziekte van Buerger) met ernstige ischemie in de extremiteit, in gevallen waarbij revascularisatie niet is geïndiceerd.

Behandeling van ernstige, chronische ischemie in de extremiteiten (perifere arteriële occlusieve ziekte PAOD stadium III & IV volgens Fontaine) in gevallen waarbij reconstructieve vaatchirurgie of percutane transluminale angioplastiek niet meer mogelijk is.

Behandeling van ernstige Raynaud-fenomeen met evoluerende trofische aandoeningen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De toediening van Iloprost Waymade dient uitsluitend onder observatie in een ziekenhuis te geschieden, of poliklinisch indien de kliniek over adequate faciliteiten beschikt.
Bij vrouwen dient een zwangerschap te worden uitgesloten alvorens de behandeling wordt gestart.
Iloprost Waymade wordt na verdunning dagelijks gedurende 6 uur als intraveneuze infusie toegediend, via een perifere ader of een centraal veneuze katheter, zoals beschreven in rubriek 6.6. De dosis wordt aangepast aan de individuele verdraagbaarheid, binnen een bereik van 0,5 tot 2,0 ng iloprost/kg lichaamsgewicht/minuut.

Om de steriliteit te kunnen waarborgen dient de infusie dagelijks vers te worden bereid. De inhoud van de ampul moet grondig met het oplosmiddel worden vermengd.

Gedurende de eerste 2-3 dagen wordt de individueel verdraagbare dosering bepaald. Bij het begin van de infusie en na elke dosisverhoging is controle van de bloeddruk en hartfrequentie noodzakelijk. De behandeling wordt gestart met een zodanige infusiesnelheid dat gedurende 30 minuten 0,5 ng/kg/minuut wordt geleverd. De dosis moet dan met een interval van ongeveer 30 minuten in stappen van 0,5 ng/kg/minuut worden verhoogd tot maximaal 2,0 ng/kg/minuut. De exacte infusiesnelheid moet op basis van het lichaamsgewicht worden berekend, zodat een effectieve infusie binnen het bereik van 0,5 tot 2,0 ng/kg/minuut wordt bereikt (zie de tabellen hieronder voor het gebruik van een infuuspomp of voor het gebruik van een injector).

Afhankelijk van het optreden van bijwerkingen zoals hoofdpijn, nausea of ongewenste hypotensie, moet de infusiesnelheid worden gereduceerd totdat een niveau met een verdraagbare dosering is bereikt. Als de bijwerkingen ernstig van aard zijn, moet de toediening worden onderbroken.
De behandeling dient - in het algemeen gedurende 4 weken - te worden voortgezet met de tijdens de eerste 2-3 dagen bepaalde verdraagbare dosis.

In het geval van de ziekte van Raynaud moet de herhaling van behandelingen bij voorkeur met intervallen van 6 tot 12 weken plaatsvinden (en nooit minder dan 4 weken).

Afhankelijk van de infusiemethode zijn er twee verschillende manieren voor het verdunnen van een ampul. Een van deze twee verdunningen is tien keer minder geconcentreerd dan de andere (0,2 µg/ml versus 2 µg/ml) en mag uitsluitend met behulp van een infuuspomp worden toegepast (bijv. Infusomat®). In tegenstelling daarmee wordt de hoger geconcentreerde oplossing via een injector toegediend (bijv. de Perfusor®); voor instructies voor gebruik en verwerking, zie rubriek 6.6.

<u>Infusiesnelheden [ml/uur] voor verschillende doses voor gebruik van een infuuspomp</u>
Over het algemeen wordt de gebruiksklare infusieoplossing intraveneus toegediend via een infuuspomp (bijv. Infusomat®). Raadpleeg voor instructies voor de verdunning voor gebruik in een infuuspomp rubriek 6.6.

In geval van een Iloprost Waymade-concentratie van 0,2 µg/ml moet de vereiste infusiesnelheid worden vastgesteld overeenkomstig de hieronder beschreven tabel om een dosis binnen het bereik van 0,5 tot 2,0 ng/kg/minuut te realiseren.

De volgende tabel kan worden gebruikt voor het berekenen van de infusiesnelheid overeenkomstig het individuele gewicht van de patiënt en de te infuseren dosis. Bepaal de juiste dosis zodat deze overeenkomt met het feitelijke lichaamsgewicht van de patiënt, stel daarna de infusiesnelheid in op de beoogde dosis in ng/kg/min.

Lichaamsgewicht [kg]	**Infusiesnelheid 0,2 µg/ml oplossing [ml/uur]**			
	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	70

Infusiesnelheden [ml/uur] voor verschillende doses voor gebruik van een injector
Er kan ook een injector met een injectiespuit van 50 ml (bijv. de Perfusor®) worden gebruikt. Raadpleeg voor instructies voor de verdunning voor gebruik van een injector rubriek 6.6.

In geval van een Iloprost Waymade-concentratie van 2 µg/ml moet de vereiste infusiesnelheid worden vastgesteld overeenkomstig de onderstaande tabel om een dosis binnen het bereik van 0,5 tot 2,0 ng/kg/minuut te realiseren.

De volgende tabel kan worden gebruikt voor het berekenen van de infusiesnelheid overeenkomstig het individuele gewicht van de patiënt en de te infuseren dosis. Bepaal de juiste dosis zodat deze overeenkomt met het feitelijke lichaamsgewicht van de patiënt, stel daarna de infusiesnelheid in op de beoogde dosis in ng/kg/min.

Lichaamsgewicht [kg]	**Infusiesnelheid 2 µg/ml oplossing [ml/uur]**			
	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

Een continue infusie gedurende verscheidene dagen wordt niet aanbevolen, vanwege de mogelijke ontwikkeling van tachyfylaxie van het effect op de trombocyten of vanwege een mogelijke rebound-hyperaggregabiliteit van de trombocyten na afloop van de behandeling. Vooralsnog zijn er geen klinische complicaties in relatie tot deze verschijnselen gemeld.

Patiënten met nierinsufficiëntie

Bij patiënten met nierinsufficiëntie bij wie dialyse noodzakelijk is, moet rekening worden gehouden met een verhoogde plasmaspiegel van iloprost. Bij deze patiënten is een vermindering van de dosis noodzakelijk door met de helft van de aanbevolen dosis te starten.

Patiënten met leverinsufficiëntie

Bij patiënten met levercirrose moet rekening worden gehouden met een verhoogde plasmaspiegel van iloprost. Bij deze patiënten is een vermindering van de dosis noodzakelijk door met de helft van de aanbevolen dosis te starten.

Pediatrische patiënten

Het gebruik bij kinderen en adolescenten is nauwelijks onderzocht. Er zijn enkele rapporten bekend.

Wijze van toediening
Voor intraveneus gebruik.

4.3 Contra-indicaties

- zwangerschap en borstvoeding
- overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- aandoeningen waarbij het effect van iloprost op de trombocyten het risico op hemorragie kan vergroten (bijv. bij floride ulcus pepticum, trauma of intracraniale bloedingen)
- ernstige coronaire hartziekte of onstabiele angina pectoris
- myocardinfarct in de afgelopen 6 maanden
- acuut of chronisch hartfalen (NYHA II-IV)
- ernstige hartritmestoornissen
- vermoeden van linkszijdig hartfalen
- vermoeden van longoedeem

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bijzondere waarschuwingen

Bij patiënten bij wie snel een amputatie nodig is (bijv. bij geïnfecteerd gangreen), mag een operatie niet worden uitgesteld.

De patiënt moet worden geadviseerd om te stoppen met roken.

De eliminatie van iloprost is verminderd bij patiënten met een gestoorde leverfunctie en bij patiënten met nierfalen bij wie dialyse noodzakelijk is (zie rubriek 4.2 en 5.2).

Bij patiënten met arteriële hypotensie dienen maatregelen genomen te worden ter voorkoming van een verdere daling van de bloeddruk. Hartpatiënten dienen nauwlettend geobserveerd te worden.

Als patiënten na toediening van Iloprost Waymade vanuit een liggende positie overeind komen, moet men rekening houden met het optreden van orthostatische hypotensie.

Bij patiënten met een cerebrovasculaire gebeurtenis (bijv. transiënte ischemische aanval, beroerte) in de afgelopen 3 maanden moet een zorgvuldige analyse van de voor- en nadelen plaatsvinden (zie ook rubriek 4.3).

Bijzondere voorzorgen

Een extravasale infusie van onverdunde Iloprost Waymade kan leiden tot lokale veranderingen op de plaats van de injectie.

Orale inname of contact met slijmvliezen moet beslist vermeden worden.

Bij contact met de huid kan iloprost langdurig pijnloze erytheem veroorzaken. Daarom moeten er geschikte maatregelen worden getroffen om contact met de huid te voorkomen. Indien de vloeistof toch onverwacht in contact komt met de huid, dient de plek onmiddellijk te worden gewassen met veel water of met een fysiologische zoutoplossing.

Informatie over hulpstoffen:
Dit geneesmiddel bevat ethanol:
Dit geneesmiddel bevat kleine hoeveelheden ethanol, minder dan 100 mg per dosis.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, d.w.z. dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Iloprost kan de bloeddrukverlagende werking van bètareceptorblokkers, calciumantagonisten, vasodilatantia en ACE-remmers doen toenemen. Als zich tijdens de therapie een significante bloeddrukdaling voordoet, kan deze gecorrigeerd worden door vermindering van de dosis iloprost.

Omdat iloprost de trombocytenfunctie remt, kan gelijktijdig gebruik van anticoagulantia (zoals heparine, cumarineanticoagulantia) of andere trombocytenaggregatieremmers (zoals acetylsalicylzuur, niet-steroïdale ontstekingsremmers, fosfodi-esteraseremmers en nitraten zoals molsidomine) het risico van bloedingen vergroten. In dit geval dient de iloprost-infusie te worden stopgezet.

Tijdens dierproeven kon het vaatverwijdend effect van iloprost worden afgezwakt indien de dieren met glucocorticoïden waren voorbehandeld. De remmende werking op de trombocytenaggregatie bleef echter onbeïnvloed. De betekenis van deze beïnvloeding voor de toepassing bij de mens nog niet bekend.

Intraveneuze infusie van iloprost heeft geen effect op de farmacokinetiek van meerdere orale doses digoxine of op de farmacokinetiek van gelijktijdig toegediende weefselplasminogeenactivator (t-PA) bij patiënten.

Hoewel er geen klinisch onderzoek is verricht, bleek uit in-vitro-onderzoek waarin de remmende werking van iloprost op de activiteit van cytochroom P450-enzymen werd onderzocht, dat iloprost naar verwachting geen relevante remming van het metabolisme van het geneesmiddel veroorzaakt via deze enzymen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Iloprost Waymade mag niet worden toegediend tijdens de zwangerschap of tijdens de periode waarin borstvoeding wordt gegeven (zie rubriek 4.3).

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd/Contraceptie bij mannen en vrouwen
Aangezien het risico van therapeutisch gebruik van iloprost tijdens de zwangerschap onbekend is, is het raadzaam dat vrouwen die kinderen kunnen krijgen effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met iloprost.

Zwangerschap

Er zijn geen gedocumenteerde gegevens over het gebruik van iloprost tijdens de zwangerschap bij de mens. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het potentiële gevaar voor de mens is onbekend. Iloprost Waymade mag niet worden toegediend tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Het is niet bekend of iloprost bij de mens wordt uitgescheiden in moedermelk. Bij de rat worden uiterst geringe hoeveelheden in de melk uitgescheiden. Tijdens behandeling met iloprost dient geen borstvoeding te worden gegeven.

Vruchtbaarheid

Onderzoek op dieren wijst niet op directe of indirecte schadelijke effecten met betrekking tot de vruchtbaarheid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Niet relevant.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De bijwerkingen die het vaakst (≥10%) zijn waargenomen bij patiënten die iloprost kregen toegediend in klinische studies, zijn hoofdpijn, flush, misselijkheid, braken en hyperhidrose. Het is waarschijnlijk dat deze bijwerkingen optreden tijdens het titreren van de dosis aan het begin van de behandeling. In de meeste gevallen verdwijnen al deze bijwerkingen snel bij het verminderen van de dosis.

De ernstigste bijwerkingen bij patiënten die iloprost krijgen toegediend, zijn cerebrovasculair accident, myocardinfarct, longembolie, hartfalen, convulsies, hypotensie, tachycardie, astma, angina pectoris, dyspneu en longoedeem.

Een andere groep bijwerkingen is gerelateerd aan de lokale infusieplaatsreacties. Bijvoorbeeld, roodheid op de infusieplaats en pijn op de infusieplaats of een cutane vasodilatatie die een streepvormig erytheem boven de infusievene kan veroorzaken.

Het algehele veiligheidsprofiel van Iloprost Waymade is gebaseerd op data uit postmarketingsurveillance en op gepoolde klinische onderzoeksdata. De frequentie is gebaseerd op de cumulatieve database met 3325 patiënten die iloprost kregen toegediend in gecontroleerde of ongecontroleerde klinische onderzoeken of in een compassionate use programma, met in het algemeen oudere en multimorbide patiënten met PAOD stadium III en IV of patiënten met thromboangioitis obliterans (TAO); zie de tabel voor details.

Bijwerkingen weergegeven in tabelvorm

De bijwerkingen waargenomen bij Iloprost Waymade zijn weergegeven in de onderstaande tabel. Ze zijn gerangschikt volgens systeem/orgaanklassen. De meest geschikte MedDRA-term is gebruikt om een bepaalde bijwerking en de synoniemen en gerelateerde aandoeningen daarvan te omschrijven.

De bijwerkingen uit klinische onderzoeken zijn gerangschikt volgens hun frequentie. De frequentiegroepen zijn als volgt ingedeeld: zeer vaak ≥1/10, vaak ≥1/100 tot <1/10, soms ≥1/1.000 tot <1/100 en zelden ≥1/10.000 tot <1/1.000.

Systeem/orgaanklassen (MedDRA)	**Zeer vaak**	**Vaak**	**Soms**	**Zelden**
Bloed- en lymfestelselaandoeningen			trombocytopenie	
Immuunsysteemaandoening			overgevoeligheid	

Systeem/orgaanklassen (MedDRA)	**Zeer vaak**	**Vaak**	**Soms**	**Zelden**
Voedings- en stofwisselingsstoornisse		verminderde eetlust		
Psychische stoornissen		apathie, verwarde toestand	angst, depressie, hallucinaties	
Zenuwstelselaandoeningen	hoofdpijn	duizeligheid/vertigo, paresthesie/kloppend gevoel/hyperesthesie/ branderig gevoel, rusteloosheid/agitatie, sedatie, slaperigheid	convulsie*, syncope, tremor, migraine	
Oogaandoeningen			wazig zien, oogirritatie,	
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen				vestibulaire stoornis
Hartaandoeningen		tachycardie*, bradycardie, angina pectoris*	myocardinfarct*, hartfalen*, aritmie, extrasystole	
Bloedvataandoeningen	blozen	hypotensie*, hypertensie	cerebrovasculair accident*/cerebrale ischemie, longembolie*, diepveneuze trombose	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen		dyspneu*	astma*, longoedeem*	hoest
Maagdarmstelsel aandoeningen	misselijkheid, braken	diarree, abdominale klachten/abdominale pijn	hemorragische diarree, rectale bloeding, dyspepsie, rectale tenesmus, constipatie, eructatie, dysfagie, droge mond, dysgeusie	proctitis
Lever- en galaandoeningen			geelzucht	
Huid- en onderhuidaandoeninge	hyperhidrose		pruritus	
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeninge n		masseterpijn, trismus, myalgie, artralgie	tetanie/ spierspasmen, hypertonie	
Nier- en urinewegaandoeninge n			nierpijn, pijnlijke blaaskrampen, urinaire afwijking, dysurie, urinewegaandoeningen	

Systeem/orgaanklassen (MedDRA)	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		pijn, koorts/stijging van de lichaamstemperatuur, warmtesensatie, asthenie/malaise, koude rillingen, moeheid/vermoeidheid, dorst, reactie op de infusieplaats (erytheem,		

* levensbedreigende en/of fatale gevallen zijn gemeld

Iloprost kan een aanval van angina pectoris uitlokken, met name bij patiënten met coronaire vataandoeningen.
Bij patiënten die gelijktijdig bloedplaatjesaggregatieremmers, heparine of cumarineanticoagulantia krijgen toegediend, is het bloedingsrisico verhoogd.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Symptomen

Er kan een hypotensieve reactie worden verwacht, evenals hoofdpijn, roodheid van het gelaat, misselijkheid, braken en diarree. Een stijging van de bloeddruk, bradycardie of tachycardie en pijn aan ledematen of rug is ook mogelijk.

Therapie

Er is geen specifiek antidotum bekend.

Aanbevolen wordt een onderbreking van de toediening van iloprost, monitoring en het nemen van symptomatische maatregelen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: trombocytenaggregatieremmers met uitzondering van heparine.
ATC-code: B01AC11

Iloprost is een synthetische prostacycline-analoog. De volgende farmacologische effecten zijn waargenomen:

- remming van de trombocytenaggregatie, -adhesie en “release-reactie”
- dilatatie van arteriolae en venulae
- toename van de capillaire dichtheid en vermindering van toegenomen vasculaire permeabiliteit veroorzaakt door mediatoren zoals serotonine en histamine in de microcirculatie
- stimulatie van endogene fibrinolyse

- anti-inflammatoire effecten zoals remming van leukocytadhesie na een endotheliale laesie en van leukocytaccumulatie in beschadigd weefsel en verminderde afgifte van tumornecrosefactor.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Distributie

Al 10-20 minuten na het begin van een intraveneuze infusie wordt de steady-state plasmaspiegel bereikt. Er is een lineair verband tussen de infusiesnelheid en de steady-state plasmaspiegels. Bij een infusiesnelheid van 3 ng/kg/min wordt een plasmaspiegel van 135 ± 24 pg/ml bereikt. Na het beëindigen van de infusie daalt de iloprostconcentratie in het plasma zeer snel, als gevolg van de hoge metabole omzettingssnelheid.
De metabole klaring van de actieve stof uit het plasma bedraagt 20 ± 5 ml/kg/min.
De eliminatiehalfwaardetijd is 30 minuten, waardoor al 2 uur na het beëindigen van de infusie de plasmaconcentratie van iloprost tot minder dan 10% van de steady-state concentratie daalt.

Interacties met andere geneesmiddelen op het niveau van de plasma-eiwitbinding zijn onwaarschijnlijk. De plasma-eiwitbinding (albumine) van iloprost is 60% en er worden slechts zeer lage plasmaconcentraties van vrij iloprost bereikt.
Het is ook uiterst onwaarschijnlijk dat iloprost een effect heeft op de biotransformatie van andere geneesmiddelen, vanwege het type metabolisme en de lage absolute dosis van iloprost.

Biotransformatie

Iloprost wordt extensief gemetaboliseerd, voornamelijk door ß-oxidatie van de carboxylzijketen. De werkzame stof wordt niet onveranderd uitgescheiden. De belangrijkste metaboliet is tetranor iloprost, die als zodanig en in geconjugeerde vorm in 4 diastereo-isomeren in de urine wordt uitgescheiden. Tetranor iloprost is niet farmacologisch actief, zoals in dierproeven is aangetoond.

Eliminatie

Bij proefpersonen met een normale nier- en leverfunctie wordt de afgifte van iloprost na intraveneuze infusie in de meeste gevallen gekenmerkt door een bifasisch profiel met gemiddelde halfwaardetijden van 3 tot 5 minuten en 15 tot 30 minuten. De totale klaring van iloprost is ongeveer 20 ml/min/kg, wat wijst op een extrahepatische bijdrage aan de omzetting van iloprost.

Bij gezonde proefpersonen werd een massabalansonderzoek met ^{3}H-iloprost uitgevoerd. Na intraveneuze infusie wordt 81% van de totale radioactiviteit teruggevonden, waarvan 68% in urine en 12% in feces. De eliminatie van de metabolieten uit het plasma en met de urine geschiedt bifasisch, met berekende halfwaardetijden van ongeveer 2-5 uur (plasma) en 2-18 uur (urine).

Kenmerken bij de patiënt

<u>Nierinsufficiëntie:</u>
Uit een onderzoek met intraveneuze infusie van iloprost is gebleken dat patiënten met terminaal nierfalen die intermitterende dialysebehandeling ondergaan een significant lagere klaring (gemiddelde klaring = 5 ± 2 ml/min/kg) hebben dan de klaring die is waargenomen bij patiënten met nierfalen die geen intermitterende dialyse ondergaan (gemiddelde klaring = 18 ± 2 ml/minuut/kg).

<u>Leverinsufficiëntie:</u>
Omdat iloprost extensief in de lever wordt gemetaboliseerd, worden de plasmaspiegels van het geneesmiddel beïnvloed door veranderingen in de leverfunctie. In een intraveneus onderzoek werden

resultaten van 8 patiënten met levercirrose verkregen. De gemiddelde klaring van iloprost bedraagt naar schatting 10 ml/minuut/kg.

Leeftijd en geslacht:
Leeftijd en geslacht hebben geen klinische betekenis voor de farmacokinetiek van iloprost.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Uit niet-klinische gegevens blijkt geen speciaal gevaar voor de mens op basis van conventioneel onderzoek naar veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde toediening, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel.

Reproductieve toxiciteit
Uit het embryotoxiciteitsonderzoek bij ratten is gebleken dat de toediening van iloprost kan leiden tot het ontstaan van afwijkingen van de tenen (verminderde groei of samengroeien van de tenen) bij de foetus. Dit fenomeen is waarschijnlijk het gevolg van hemodynamische veranderingen in de foetoplacentale circulatie. De aangeboren effecten die in ratten zijn gezien, zijn niet in konijnen en apen gezien.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

trometamol
ethanol 96% (v/v)
natriumchloride
zoutzuur 1N
water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet worden vermengd met andere geneesmiddelen dan de geneesmiddelen die worden vermeld in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar
Uit microbiologisch oogpunt dient het product na opening en verdunning onmiddellijk te worden gebruikt.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities. Voor de bewaarcondities na reconstitutie, verdunning, eerste opening van het geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Glazen type I, kleurloze, 1 ml ampullen met daarin 0,5 ml concentraat voor oplossing voor infusie.
1 verpakking van 1 ampul met 0,5 ml concentraat voor oplossing voor infusie.
1 verpakking van 5 ampullen, elk met 0,5 ml concentraat voor oplossing voor infusie.
1 verpakking van 20 ampullen (4 x 5), elk met 0,5 ml concentraat voor oplossing voor infusie.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Iloprost Waymade mag uitsluitend worden toegediend na verdunning. Vanwege het risico op farmaceutische onverenigbaarheden mogen er geen andere geneesmiddelen worden toegevoegd aan de bereide infusievloeistof.

Om de steriliteit te kunnen waarborgen dient de infusie dagelijks vers te worden bereid.

Er moeten geschikte maatregelen worden getroffen om contact met de huid te voorkomen (zie rubriek 4.4).

Instructies voor verdunning
De inhoud van de ampul en het oplosmiddel moeten goed worden gemengd.

Het verdunnen van Iloprost Waymade voor gebruik in een infuuspomp (0,2 µg/ml):
Voor dit doel moet de inhoud van één ampul met 0,5 ml Iloprost Waymade (d.w.z. 50 µg) worden verdund met 250 ml natriumchlorideoplossing (9 mg/ml) of een glucoseoplossing (50 mg/ml).

Het verdunnen van Iloprost Waymade voor gebruik in een injector (2 µg/ml):
In dit geval moet de inhoud van één ampul met 0,5 ml Iloprost Waymade (d.w.z. 50 µg) worden verdund met 25 ml natriumchlorideoplossing (9 mg/ml) of een 5% glucoseoplossing (50 mg/ml).

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Waymade B.V.
Herikerbergweg 88,
1101CM Amsterdam,
Nederland

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 118334

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 7 september 2017

Datum van verlenging van de vergunning: 3 mei 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 6.3: 6 maart 2026