

**ILOPROST TEVA 20 MICROGRAM/ML  
ILOPROST TEVA 100 MICROGRAM/ML  
concentraat voor oplossing voor infusie**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 27 juni 2023**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 1**

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Iloprost Teva 20 microgram/ml, concentraat voor oplossing voor infusie  
Iloprost Teva 100 microgram/ml, concentraat voor oplossing voor infusie

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Eén ml Iloprost Teva 20 microgram/ml, concentraat voor oplossing voor infusie bevat 20 microgram iloprost.

Eén ml Iloprost Teva 100 microgram/ml, concentraat voor oplossing voor infusie bevat 100 microgram iloprost.

Iloprost Teva 20 microgram/ml:

Elke ampul van 1,0 ml bevat 20 microgram iloprost.

Elke ampul van 2,5 ml bevat 50 microgram iloprost.

Iloprost Teva 100 microgram/ml:

Elke ampul van 0,5 ml bevat 50 microgram iloprost.

Elke ampul van 1 ml bevat 100 microgram iloprost.

Voorafgaand aan de toediening is verdere verdunning noodzakelijk.

Hulpstoffen met bekend effect:

Ethanol:

Ampul van 20 microgram/ml:

Elke ampul bevat 1,62 mg ethanol per ml concentraat.

Ampul van 100 microgram/ml:

Elke ampul bevat 8,10 mg ethanol per ml concentraat.

Natriumchloride:

Ampul van 20 microgram/ml:

Elke ampul van 1,0 ml bevat ongeveer 0,15 mmol natrium (ongeveer 3,5 mg).

Ampul van 100 microgram/ml:

Elke ampul van 0,5 ml bevat ongeveer 1,75 mmol natrium (ongeveer 9 mg).

Elke ampul van 1,0 ml bevat ongeveer 0,15 mmol natrium (ongeveer 3,5 mg).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

**ILOPROST TEVA 20 MICROGRAM/ML  
ILOPROST TEVA 100 MICROGRAM/ML  
concentraat voor oplossing voor infusie**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Datum : 27 juni 2023**

**Bladzijde : 2**

### **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Concentraat voor oplossing voor infusie

Een heldere, kleurloze oplossing zonder zichtbare deeltjes

20 microgram/ml

pH van 7,9 - 8,9

Osmolaliteit: 300-360 mOsm/kg

100 microgram/ml

pH van 7,7 - 8,7

Osmolaliteit: 430-490 mOsm/kg

### **4. KLINISCHE GEGEVENS**

#### **4.1 Therapeutische indicaties**

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

Behandeling van patiënten met ernstige, perifere arteriële occlusieve ziekte (PAOD), met name bij patiënten met een risico op amputatie bij wie chirurgie of angioplastiek niet mogelijk is.

Behandeling van patiënten met ernstig Raynaud-fenomeen die niet reageren op andere therapeutische maatregelen.

#### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

De toediening van Iloprost Teva dient uitsluitend onder strikte 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 te starten.

Iloprost Teva 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 dient te worden aangepast aan de individuele verdraagbaarheid, binnen een bereik van 0,5 tot 2,0 nanogram iloprost/kg lichaamsgewicht/minuut.

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

**ILOPROST TEVA 20 MICROGRAM/ML  
ILOPROST TEVA 100 MICROGRAM/ML  
concentraat voor oplossing voor infusie**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 27 juni 2023**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 3**

De inhoud van de ampul moet zorgvuldig met het verdunningsmiddel worden vermengd.

Bloeddruk en hartslag dienen aan het begin van elke infusie en bij elke verhoging van de dosis te worden gemonitord.

Gedurende de eerste 2-3 dagen van de behandeling dient de individueel verdraagbare dosering te worden bepaald. De behandeling dient te worden gestart met een infusiesnelheid van 0,5 nanogram/kg/minuut gedurende 30 minuten. Vervolgens dient de dosis dan telkens met een interval van ongeveer 30 minuten in stappen van 0,5 nanogram/kg/minuut te worden verhoogd tot een maximum van 2,0 nanogram/kg/minuut. De exacte infusiesnelheid dient op basis van het lichaamsgewicht te worden berekend, zodat het binnen het bereik van 0,5 tot 2,0 nanogram/kg/minuut blijft (zie de tabellen hieronder voor het gebruik van een infuuspomp of voor het gebruik van een injector).

Indien bijwerkingen zoals hoofdpijn, nausea of ongewenste bloeddrukdaling optreden, dient de infusiesnelheid te worden gereduceerd totdat een niveau met een verdraagbare dosering is bereikt. Indien ernstige bijwerkingen optreden, moet de toediening worden gestopt.

De behandeling dient te worden voortgezet (in het algemeen gedurende 4 weken) met de verdraagbare dosis die tijdens de eerste 2-3 dagen werd bepaald.

Afhankelijk van de infusiemethode zijn er twee verschillende manieren voor het verdunnen van de inhoud 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 toegediend. In tegenstelling tot de hoger geconcentreerde oplossing die uitsluitend met een injector mag worden toegediend, zie rubriek 6.6.

**Infusiesnelheden [ml/uur] voor verschillende doseringen bij gebruik in een infuuspomp**

Over het algemeen dient de gebruiksklare oplossing voor infusie (0,2 µg/ml) intraveneus te worden toegediend via een infuuspomp (bijv. Infusomat®). Raadpleeg rubriek 6.6 voor instructies met betrekking tot het verdunnen bij gebruik in een infuuspomp.

Indien Iloprost Teva in een concentratie van 0,2 µg/ml moet worden toegediend, dient de vereiste infusiesnelheid te worden bepaald volgens het eerder beschreven schema om een dosis binnen het bereik van 0,5 tot 2,0 nanogram/kg/minuut te realiseren.

De volgende tabel kan worden gebruikt voor het berekenen van de infusiesnelheid overeenkomstig het gewicht van de patiënt en de te infunderen dosis. Om de juiste infusiesnelheid (ml/uur) te bepalen, selecteert u het feitelijke lichaamsgewicht van de patiënt en de beoogde dosis in nanogram/kg/min uit onderstaande tabel.

Lichaamsgewicht (kg)	Dosis (nanogram/kg/min)			
	0,5	1,0	1,5	2,0

**ILOPROST TEVA 20 MICROGRAM/ML  
ILOPROST TEVA 100 MICROGRAM/ML  
concentraat voor oplossing voor infusie**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 27 juni 2023**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 4**

	<b>Infusiesnelheid (ml/uur)</b>			
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

**Infusiesnelheden [ml/uur] voor verschillende doseringen bij gebruik in een injector**

Er kan ook een injector (bijv. de Perfusor®) met een injectiespuit van 50 ml worden gebruikt. Raadpleeg rubriek 6.6 voor instructies met betrekking tot het verdunnen bij gebruik in een injector.

Indien Iloprost Teva wordt toegediend in een concentratie van 2 µg/ml dient de vereiste infusiesnelheid te worden bepaald volgens het eerder beschreven schema om een dosis binnen het bereik van 0,5 tot 2,0 nanogram/kg/minuut te realiseren.

De volgende tabel kan worden gebruikt voor het berekenen van de infusiesnelheid overeenkomstig het gewicht van de patiënt en de te infunderen dosis. Om de juiste infusiesnelheid (ml/uur) te bepalen, selecteert u het feitelijke lichaamsgewicht van de patiënt en de beoogde dosis in nanogram/kg/min uit onderstaande tabel.

Lichaamsgewicht (kg)	<b>Dosis (nanogram/kg/min)</b>			
	0,5	1,0	1,5	2,0
	<b>Infusiesnelheid (ml/uur)</b>			
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

De duur van de behandeling is maximaal 4 weken. In geval van het Raynaud-fenomeen is een kortere behandelperiode (3-5 dagen) meestal voldoende om een verbetering van enige weken te bereiken.

Een continue infusie gedurende verscheidene dagen wordt niet aanbevolen, vanwege de mogelijke ontwikkeling van tachyfylixie door 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.

**ILOPROST TEVA 20 MICROGRAM/ML  
ILOPROST TEVA 100 MICROGRAM/ML  
concentraat voor oplossing voor infusie**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 27 juni 2023**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 5**

*Patiënten met nier- of met leverinsufficiëntie*

Bij patiënten met nierinsufficiëntie die gedialyseerd moeten worden, of bij patiënten met levercirrose, is de klaring van iloprost verminderd. Bij deze patiënten is een verlaging van de dosis noodzakelijk (bijv. door de aanbevolen dosis te halveren).

#### **4.3 Contra-indicaties**

- Zwangerschap
- Borstvoeding
- Aandoeningen waarbij het effect van iloprost op de trombocyten het risico op hemorragie kan verhogen (bijv. bij actief 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 aritmieën
- Vermoeden van longstuwning
- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

#### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

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

De patiënt dient dringend te worden geadviseerd om te stoppen met roken.

De eliminatie van iloprost is gereduceerd bij patiënten met een leverinsufficiëntie en bij patiënten met nierfalen bij wie dialyse noodzakelijk is (zie rubriek 4.2).

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

Indien iloprost wordt toegediend aan een liggende patiënt, dient voorzichtigheid te worden betracht bij het opstaan van de patiënt vanwege het risico op orthostatische hypotensie.

Bij patiënten met een cerebrovasculair accident (bijv. transiënte ischemische aanval, beroerte) in de afgelopen 3 maanden dient een zorgvuldige risico/baten analyse plaats te vinden (zie ook rubriek 4.3).

Momenteel zijn er zijn slechts beperkte gegevens beschikbaar over het gebruik van iloprost bij kinderen en adolescenten.

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

Orale inname of contact met slijmvliezen dient te worden vermeden. Bij contact met de huid kan iloprost langdurig pijnloze erytheem veroorzaken. Daarom dienen er geschikte maatregelen te worden getroffen

**ILOPROST TEVA 20 MICROGRAM/ML  
ILOPROST TEVA 100 MICROGRAM/ML  
concentraat voor oplossing voor infusie**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 27 juni 2023**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 6**

om contact met de huid te voorkomen. Indien iloprost toch in contact komt met de huid, dient de aangedane plek onmiddellijk te worden gewassen met veel water of met een fysiologische zoutoplossing.

**Dit geneesmiddel bevat ethanol:**

Dit geneesmiddel bevat kleine hoeveelheden ethanol (alcohol), minder dan 100 mg per dosis.

**Dit geneesmiddel bevat natrium:**

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

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Iloprost kan de bloeddrukverlagende werking van bèta-receptorblokkers, calciumantagonisten en ACE-remmers doen toenemen. Indien zich tijdens de therapie een significante bloeddrukdaling voordoet, kan deze worden gecorrigeerd door de dosering iloprost te verlagen.

Omdat iloprost de trombocytenuitwerking remt, kan het gelijktijdig gebruik van anticoagulantia (zoals heparine of cumarineanticoagulantia) of andere trombocytenuitwerkingsremmers (zoals acetylsalicylzuur, niet-steroïde ontstekingsremmers, fosfodiësteraseremmers en nitraat-vasodilatoren) het risico op bloedingen verhogen.

Orale premedicatie met acetylsalicylzuur in doses tot 300 mg per dag gedurende 8 dagen had geen impact op de farmacokinetiek van iloprost.

De resultaten van een onderzoek bij de mens toonde aan dat iloprost noch impact had op de farmacokinetiek van meerdere orale doses digoxine, noch op de farmacokinetiek van gelijktijdig toegediend weefselplasminogeenactivator bij patiënten.

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

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

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

##### **Zwangerschap**

Er zijn beperkte gegevens bekend over het gebruik van iloprost bij zwangere vrouwen. Uit preklinisch onderzoek bij dieren bleek reproductietoxiciteit bij ratten, maar niet bij konijnen of apen (zie rubriek 5.3).

Aangezien het potentiële risico van therapeutisch gebruik van iloprost gedurende de zwangerschap voor de mens niet bekend is, dienen vrouwen die zwanger kunnen worden gedurende de behandeling

**ILOPROST TEVA 20 MICROGRAM/ML  
ILOPROST TEVA 100 MICROGRAM/ML  
concentraat voor oplossing voor infusie**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 27 juni 2023**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 7**

een effectieve anticonceptie te gebruiken.

***Borstvoeding***

Het is niet bekend of iloprost bij de mens in de moedermelk wordt uitgescheiden. Omdat er extreem kleine hoeveelheden in moedermelk van ratten is aangetoond, dient Iloprost Teva niet te worden toegediend aan vrouwen die borstvoeding geven.

***Vruchtbaarheid***

Niet bekend

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

Niet van toepassing

**4.8 Bijwerkingen**

Het algehele veiligheidsprofiel van iloprost is gebaseerd op data uit postmarketingsurveillance en op gepoolde klinische onderzoeksdata. De frequentie is gebaseerd op de cumulatieve database met 3.325 patiënten die iloprost kregen toegediend in gecontroleerde of ongecontroleerde klinische onderzoeken of in een *compassionate use* programma, in het algemeen met oudere en multimorbide patiënten met PAOD stadium III en IV en bij patiënten met thromboangiitis obliterans. Zie de tabel hieronder voor verder informatie.

De bijwerkingen die het vaakst ( $\geq 10\%$ ) werden waargenomen bij patiënten, die iloprost kregen toegediend in klinische onderzoeken, zijn hoofdpijn, overmatig blozen, 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 verlagen van de dosering.

De ernstigste bijwerkingen bij patiënten die iloprost kregen 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 of pijn op de infusieplaats of een cutane vasodilatatie die een streepvormig erytheem boven de infusievene kan veroorzaken.

De bijwerkingen waargenomen met iloprost staan hieronder weergegeven per systeem/orgaanklasse. 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 frequenties zijn als volgt gedefinieerd:

**ILOPROST TEVA 20 MICROGRAM/ML  
ILOPROST TEVA 100 MICROGRAM/ML  
concentraat voor oplossing voor infusie**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 27 juni 2023**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 8**

*Zeer vaak ( $\geq 1/10$ )*

*Vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )*

*Soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ )*

*Zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ )*

Tabel: Bijwerkingen gemeld in klinische onderzoeken of postmarketingcontrole bij patiënten die werden behandeld met een iloprost-infuus

<b>Systeem/orgaanklassen (MedDRA)</b>	<b>Zeer vaak</b>	<b>Vaak</b>	<b>Soms</b>	<b>Zelden</b>
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>			Trombocytopenie	
<b>Immuunsysteem-aandoeningen</b>			Overgevoeligheid	
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>		Verminderde eetlust		
<b>Psychische stoornissen</b>		Apathie Verwarde toestand	Angst Depressie Hallucinaties	
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	Hoofdpijn	Duizeligheid Vertigo Paresthesie/Kloppend gevoel Hyperesthesie Branderig gevoel Rusteloosheid Agitatie Sedatie Slaperigheid	Convulsies* Syncope Tremor Migraine	
<b>Oogaandoeningen</b>			Wazig zien Oogirritatie Oogpijn	
<b>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</b>				Vestibulaire stoornis
<b>Hartaandoeningen</b>		Tachycardie* Bradycardie Angina pectoris*	Myocardinfarct* Hartfalen* Aritmie Extrasystolen	
<b>Bloedvataandoeningen</b>	Overmatig blozen	Hypotensie* Hypertensie	Cerebrovasculair accident*/Cerebrale ischemie Longembolie* Diepveneuze trombose	



**ILOPROST TEVA 20 MICROGRAM/ML  
ILOPROST TEVA 100 MICROGRAM/ML  
concentraat voor oplossing voor infusie**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 27 juni 2023**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 9**

<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum- aandoeningen</b>		Dyspneu*	Astma* Longoedeem	Hoest
<b>Maagdarmsstelsel- aandoeningen</b>	Misselijkheid Braken	Diarree Abdominale klachten Buikpijn	Hemorragische diarree Rectale bloeding Dyspepsie Rectale tenesmus Obstipatie Eructatie Dysfagie Droge mond Dysgeusie	Proctitis
<b>Lever- en galaandoeningen</b>			Geelzucht	
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	Hyperhidrose		Pruritus	
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</b>		Masseterpijn Trismus Myalgie Artralgie	Tetanie Spierspasmen Hypertonie	
<b>Nier- en urine-wegaandoeningen</b>			Nierpijn Pijnlijke blaaskrampen Urinaire afwijking Dysurie Urine-wegaandoeningen	
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>		Pijn Stijging van de lichaamstemperatuur Asthenie Malaise Koude rillingen Moeheid/vermoeidheid Dorst Erytheem, pijn en aderontsteking op de infusieplaats		

**\* levensbedreigende en/of fatale gevallen zijn gemeld**

Iloprost kan een aanval van angina pectoris uitlokken, met name bij patiënten met coronaire vaataandoeningen.

Bij patiënten die gelijktijdig trombocytenuitremmers, heparine of cumarineanticoagulantia krijgen toegediend, is het bloedingsrisico verhoogd (zie ook rubriek 4.5).

**ILOPROST TEVA 20 MICROGRAM/ML  
ILOPROST TEVA 100 MICROGRAM/ML  
concentraat voor oplossing voor infusie**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 27 juni 2023**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 10**

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](http://www.lareb.nl).

## **4.9 Overdosering**

### *Symptomen*

Een hypotensieve reactie, evenals hoofdpijn, overmatig blozen, misselijkheid, braken en diarree. Een stijging van de bloeddruk, bradycardie of tachycardie en pijn aan de ledematen of de rug is ook mogelijk.

### *Behandeling*

Er is geen specifiek antidotum bekend.

Het staken van de toediening van iloprost, het monitoren van de patiënt en het instellen van symptomatische maatregelen worden aanbevolen.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

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

Iloprost is een synthetische prostacycline-analoog. *In vitro* zijn de volgende farmacologische effecten waargenomen:

- remming van de trombocytenuitremming, trombocytenuitremming en "release-reactie"
- dilatatie van arteriolen en venulae
- toename van de capillaire dichtheid en reductie van toegenomen vasculaire permeabiliteit veroorzaakt door mediators zoals serotonine en histamine in de microcirculatie
- stimulatie van fibrinolyse
- remming van adhesie en migratie van leukocyten na een endotheliale laesie en een afname in de afgifte van zuurstofvrije radicalen

Het exacte werkingsmechanisme is onbekend.

### **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

#### ***Distributie***

10-20 minuten na het begin van een intraveneuze infusie wordt de steady-state plasmapijpeel bereikt. Er is een lineair verband tussen de infusiesnelheid en de steady-state plasmapijpeel. Bij een

**ILOPROST TEVA 20 MICROGRAM/ML  
ILOPROST TEVA 100 MICROGRAM/ML  
concentraat voor oplossing voor infusie**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 27 juni 2023**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 11**

infusiesnelheid van 3 nanogram/kg/min wordt een plasmaspiegel van  $135 \pm 24$  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  $20 \pm 5$  ml/kg/min. De eliminatiehalfwaardetijd is 30 minuten, waardoor 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 zijn met betrekking tot de plasma-eiwitbinding onwaarschijnlijk, aangezien het grootste deel van iloprost zich bindt aan plasma-albumine (60% eiwitbinding) en er slechts zeer lage plasmaconcentraties van vrij iloprost worden bereikt. Het is ook zeer onwaarschijnlijk dat behandeling met iloprost effect heeft op de biotransformatie van andere geneesmiddelen, vanwege de betrokken metabole routes en de lage absolute dosis van iloprost.

***Biotransformatie en eliminatie***

Iloprost wordt uitgebreid gemetaboliseerd door  $\beta$ -oxidatie van de carboxylzijketen. De werkzame stof wordt niet onveranderd uitgescheiden. De belangrijkste metaboliet is tetranor-iloprost, dat in vrije - en in geconjugeerde vorm (in 4 diastereo-isomeren) in de urine wordt gevonden. Tetranor iloprost is niet farmacologisch actief. 80% van de metabolieten van iloprost wordt uitgescheiden via de nieren en 20% via de gal. De eliminatie van de metabolieten uit het plasma en de urine geschiedt bifasisch, met berekende halfwaardetijden van ongeveer 2 en 5 uur (plasma) en 2 en 18 uur (urine).

***Speciale populaties***

Nierinsufficiëntie:

Chronisch nierfalen die dialyse vereist, klaring van iloprost is 2-4 maal lager.

Leverinsufficiëntie:

Patiënten met levercirrose, klaring van iloprost is 2-4 maal lager.

Leeftijd en geslacht:

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

**5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Niet-klinische gegevens uit conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel, duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Effecten bij niet-klinische onderzoeken werden uitsluitend waargenomen na blootstelling die geacht wordt beduidend hoger te liggen dan het maximale niveau waaraan de mens wordt blootgesteld, zodat deze weinig relevant zijn voor klinische doeleinden.

*Systemische toxiciteit*

De onderzoeken bij dieren in aanmerking nemende, lijkt het risico op acute toxiciteit bij mensen laag indien rekening wordt gehouden met de absolute totale dosis die gedurende de behandeling aan patiënten wordt gegeven en de maximale hoeveelheid van de substantie in elke ampul, vooral omdat toediening van de bereiding alleen onder strikte observatie in een ziekenhuis dient te geschieden.

**ILOPROST TEVA 20 MICROGRAM/ML  
ILOPROST TEVA 100 MICROGRAM/ML  
concentraat voor oplossing voor infusie**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 27 juni 2023**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 12**

In onderzoeken naar systemische toxiciteit waarin herhaald (continu) een infuus werd toegediend, werd een kleine verlaging van de arteriële druk waargenomen bij doses hoger dan 14 nanogram/min. Ernstige bijwerkingen (hypotensie, respiratoire aandoeningen) werden alleen gezien na toediening van zeer hoge doses (tweemaal hoger dan de therapeutische dosis) vergeleken met de therapeutische dosis.

*Genotoxisch potentieel, carcinogeniteit*

*In vitro* en *in vivo* onderzoeken naar genotoxische effecten lieten geen bewijs voor mutageen potentieel zien.

Er werd geen carcinogeen potentieel van iloprost waargenomen in onderzoeken naar carcinogeniteit bij ratten en muizen.

*Reproductietoxiciteit.*

Uit het embryo- en foetustoxiciteitsonderzoek bij ratten is gebleken dat de continue intraveneuze toediening van iloprost, onafhankelijk van de dosis, leidde tot het ontstaan van afwijkingen aan de tenen van de voorpoten bij de foetus/pups.

Deze afwijkingen worden niet beschouwd als een teratogeen effect, maar zijn hoogstwaarschijnlijk het gevolg van, door iloprost geïnduceerde groeivertraging tijdens de late organogenese als gevolg van hemodynamische veranderingen in de foetoplacentale circulatie. Er wordt verwacht dat deze groeivertraging gemakkelijk omkeerbaar is gedurende de postnatale ontwikkeling.

In vergelijkbare embryotoxiciteitsonderzoeken met konijnen en apen zijn zulke aangeboren afwijkingen aan de tenen of andere ernstige structurele afwijkingen niet gezien, zelfs niet na beduidend hogere doses die de dosis bij de mens meerdere malen overschreed.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Trometamol  
Ethanol 96%  
Natriumchloride  
Zoutzuur 1N (voor het aanpassen van de pH)  
Water voor injecties

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

**ILOPROST TEVA 20 MICROGRAM/ML  
ILOPROST TEVA 100 MICROGRAM/ML  
concentraat voor oplossing voor infusie**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 27 juni 2023**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 13**

### **6.3 Houdbaarheid**

*Ongeopende ampul:*

5 jaar

De chemische- en fysische stabiliteit tijdens gebruik, is aangetoond gedurende 24 uur bij 25°C indien verdund met 0,9% natriumchloride- of 5% dextrose-oplossing.

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product na openen en verdunning onmiddellijk te worden gebruikt, tenzij de verdunningsmethode het risico van microbiële contaminatie uitsluit. Indien de verdunning niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de in-gebruik-bewaartijd en de bewaarcondities voor de verantwoording van de gebruiker.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

20 microgram/ml: Type IA glazen ampul met 1,0 ml of 2,5 ml concentraat voor oplossing voor infusie.

100 microgram/ml: Type IA glazen ampul met 0,5 ml of 1,0 ml concentraat voor oplossing voor infusie.

Verpakkingen bevatten 1, 5 of 10 ampullen.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Iloprost Teva 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 oplossing voor infusie dagelijks vers te worden bereid.

*Instructies voor verdunnen*

De inhoud van de ampul en het oplosmiddel dienen goed te worden gemengd.

#### **Het verdunnen van Iloprost Teva 20 microgram/ml voor gebruik in een infuuspomp:**

De inhoud van één ampul met 1,0 ml Iloprost Teva (20 microgram) dient te worden verdund met steriele fysiologische zoutoplossing of een 5% glucoseoplossing tot een eindvolume van 100 ml.

De inhoud van één ampul met 2,5 ml Iloprost Teva (50 microgram) dient te worden verdund met steriele fysiologische zoutoplossing of een 5% glucoseoplossing tot een eindvolume van 250 ml.

**ILOPROST TEVA 20 MICROGRAM/ML  
ILOPROST TEVA 100 MICROGRAM/ML  
concentraat voor oplossing voor infusie**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 27 juni 2023**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 14**

Na reconstructie dient de oplossing helder, kleurloos en zonder zichtbare deeltjes te zijn.

**Het verdunnen van Iloprost Teva 20 microgram/ml voor gebruik in een injector:**

De inhoud van één ampul met 1,0 ml Iloprost Teva (20 microgram) dient te worden verdund met steriele fysiologische zoutoplossing of een 5% glucoseoplossing tot een eindvolume van 10 ml.

De inhoud van één ampul met 2,5 ml Iloprost Teva (50 microgram) dient te worden verdund met steriele fysiologische zoutoplossing of een 5% glucoseoplossing tot een eindvolume van 25 ml.

**Het verdunnen van Iloprost Teva 100 microgram/ml voor gebruik in een infuus pomp:**

De inhoud van één ampul met 0,5 ml Iloprost Teva (50 microgram) dient te worden verdund met steriele fysiologische zoutoplossing of een 5% glucoseoplossing tot een eindvolume van 250 ml.

De inhoud van één ampul met 1,0 ml Iloprost Teva (100 microgram) dient te worden verdund met steriele fysiologische zoutoplossing of een 5% glucoseoplossing tot een eindvolume van 500 ml.

**Het verdunnen van Iloprost Teva 100 microgram/ml voor gebruik in een injector:**

De inhoud van één ampul met 0,5 ml Iloprost Teva (50 microgram) dient te worden verdund met steriele fysiologische zoutoplossing of een 5% glucoseoplossing tot een eindvolume van 25 ml.

De inhoud van één ampul met 1,0 ml Iloprost Teva (100 microgram) dient te worden verdund met steriele fysiologische zoutoplossing of een 5% glucoseoplossing tot een eindvolume van 50 ml.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nederland

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

RVG 122552, concentraat voor oplossing voor infusie 20 microgram/ml  
RVG 122553, concentraat voor oplossing voor infusie 100 microgram/ml

**ILOPROST TEVA 20 MICROGRAM/ML  
ILOPROST TEVA 100 MICROGRAM/ML  
concentraat voor oplossing voor infusie**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 27 juni 2023**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 15**

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 maart 2019

Datum van laatste verlenging: 18 januari 2024

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 9: 26 juni 2023

0623.6v.AV