

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Iloprost Rafarm, 0,1 mg/ml, concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml waterige oplossing bevat 0,134 mg iloprost-tromethamine, overeenkomend met 0,1 mg iloprost.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie

Het concentraat is helder van kleur en vrij van deeltjes.

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 (PAOD stadium III & IV volgens Fontaine) in gevallen waarbij reconstructieve vaatchirurgie of percutane transluminale angioplastiek niet meer mogelijk is.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De toediening van Iloprost Rafarm dient slechts onder observatie in ziekenhuizen 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 Rafarm 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 'Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies'. De dosis wordt binnen een bereik van 0,5 tot 2,0 ng iloprost/kg lichaamsgewicht/ minuut aangepast aan de individuele verdraagbaarheid.

Teneinde de steriliteit te kunnen waarborgen dient de infusievloeistof 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 dusdanige 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 er een effectieve infusie binnen het bereik van 0,5 tot 2,0 ng/kg/minuut wordt gerealiseerd (zie de tabellen hieronder voor het gebruik van een infusiepomp of voor gebruik van een injector).

Afhankelijk van het optreden van bijwerkingen zoals hoofdpijn, nausea of ongewenste bloeddrukval, moet de infusiesnelheid worden gereduceerd totdat een niveau met een verdraagbare dosering is bereikt. Indien 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.

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

Infusiesnelheden [ml/uur] voor verschillende doses voor gebruik van een infusiepomp

Over het algemeen wordt de gebruiksklare infusieoplossing intraveneus toegediend via een infusiepomp (bv. Infusomat®). Raadpleeg voor instructies voor de verdunning voor gebruik in een infusiepomp rubriek 6.6 ‘Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies’.

In geval van een Iloprost-concentratie van 0,2 µg/ml moet de vereiste infusiesnelheid worden vastgesteld overeenkomstig het hieronder beschreven schema 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 die overeenkomt met 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]	Dosis [ng/kg/min.]			
	0,5	1,0	1,5	2,0
	Infusiesnelheid 0,2 µg/ml oplossing [ml/uur]			
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 doses voor gebruik in een injector

Er kan ook een injector met een injectiespuit van 50 ml (bv. de Perfusor®) worden gebruikt. Raadpleeg voor instructies voor de verdunning voor gebruik van een injector rubriek 6.6 ‘Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies’.

In geval van een Iloprost concentratie van 2 µg/ml moet de vereiste infusiesnelheid worden vastgesteld overeenkomstig het hieronder vermelde schema 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 die overeenkomt met 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]	Dosis [ng/kg/min.]			
	0,5	1,0	1,5	2,0
	Infusiesnelheid 2 µg/ml oplossing [ml/uur]			
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 het mogelijk ontwikkelen van tachyfylixie van het effect op de trombocyten of vanwege een mogelijke reboundhyperaggregabiliteit van de trombocyten na het einde van de behandeling. Vooral nog zijn er geen klinische complicaties in samenhang met deze verschijnselen gerapporteerd.

Patiënten met nierfunctiestoornissen

Bij patiënten met nierinsufficiëntie met noodzaak tot dialyse 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 leverfunctiestoornissen

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.

Pediatrie patiënten

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

Wijze van toediening

Iloprost Rafarm wordt na verdunning als intraveneuze infusie toegediend, via een perifere ader of een centraal-veneuze katheter.

Te nemen voorzorgen voorafgaand aan gebruik of toediening van het geneesmiddel

Voor instructies over verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

- zwangerschap en lactatie
- 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 (bijvoorbeeld bij floride ulcus pepticum, trauma of intracraniale bloedingen) kan vergroten
- ernstige coronaire hartziekten of instabiele angina pectoris
- myocardinfarct in de afgelopen 6 maanden
- acute of chronische decompensatio cordis (NYHA II-IV)
- ernstige aritmieën
- vermoede linksdecompensatie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bijzondere waarschuwingen

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

De patiënt dient geadviseerd te worden 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 'Dosering en wijze van toediening' en rubriek 5.2 'Farmacokinetische eigenschappen').

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 vanuit een liggende positie overeind komen, moet men rekening houden met het optreden van orthostatische hypotensie.

Bij patiënten met een cerebrovasculaire gebeurtenis (bv. transient ischemic attack, beroerte) in de afgelopen 3 maanden moet een zorgvuldige analyse van de voor- en nadelen plaatsvinden (zie ook rubriek 4.3 'Contra-indicaties').

Bijzondere voorzorgsmaatregelen

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

Orale inname of contact met slijmvliezen moet beslist worden vermeden.

Bij contact met de huid kan iloprost langdurig pijnloze erythemen veroorzaken. Derhalve dienen er geschikte maatregelen genomen te worden om het contact met de huid te vermijden. Indien onverhoopt de vloeistof toch in contact komt met de huid, dient de plek direct te worden gewassen met veel water of met een fysiologische zoutoplossing.

Informatie over hulpstoffen

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per 1 ml, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Dit middel bevat kleine hoeveelheden ethanol, minder dan 100 mg per 1 ml.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

Omdat iloprost de trombocyt functie remt, kan gelijktijdig gebruik van anticoagulantia (zoals heparine, cumarine-anticoagulantia) of andere trombocyt aggregatieremmers (zoals acetylsalicylzuur, niet-steroïde anti-inflammatoire middelen, fosfodiësteraseremmers en nitraten bijv. molsidomine) het risico van bloedingen vergroten. Indien dit het geval is, dient de iloprost-infusie te worden beëindigd.

Het vaatverwijdend effect van iloprost kon tijdens dierproeven worden afgezwakt indien de dieren met glucocorticoiden werden voorbehandeld. De remmende werking op de trombocyt aggregatie bleef echter onbeïnvloed. De betekenis van deze beïnvloeding voor de toepassing bij de mens is vooralsnog niet bekend.

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 er geen relevante remming van het metabolisme van het geneesmiddel via deze enzymen door iloprost hoeft te worden verwacht.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Iloprost Rafarm mag niet worden toegediend tijdens de zwangerschap of tijdens de lactatieperiode (zie rubriek 4.3 'Contra-indicaties').

Zwangerschap

Er zijn geen gedocumenteerde gegevens over het gebruik van iloprost tijdens de zwangerschap bij de mens. Dierexperimenteel onderzoek heeft reproductietoxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is onbekend. Iloprost mag niet worden toegediend tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

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

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

Niet van toepassing.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De bijwerkingen die het vaakst ($\geq 10\%$) zijn waargenomen bij patiënten die iloprost kregen toegediend in klinische studies zijn hoofdpijn, flush, misselijkheid, braken en hyperhydrosis. Het is waarschijnlijk dat deze bijwerkingen optreden tijdens het titreren van de dosis aan het begin van de behandeling. Bij het reduceren van de dosis verdwijnen al deze bijwerkingen meestal snel.

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

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

Het overall veiligheidsprofiel van Iloprost is gebaseerd op data uit post-marketing surveillance en op gepoolde klinische studiedata. De frequentie is gebaseerd op de cumulatieve database met 3325 patiënten die iloprost kregen toegediend in gecontroleerde of ongecontroleerde klinische studies of in een compassionate use programma, bij in het algemeen oudere en multimorbide patiënten met PAOD stadium III en IV of patiënten met TAO, zie de tabel voor details.

Bijwerkingen weergegeven in tabelvorm

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

De bijwerkingen uit klinische studies zijn gerangschikt volgens hun frequenties. De frequentiegroepen

zijn als volgt ingedeeld: zeer vaak $\geq 1/10$, vaak $\geq 1/100$ tot $< 1/10$, soms $\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$ en zelden $\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$.

Stysteem / orgaanklassen (MedDRA)	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden
Bloed en lymfesyteemaandoeningen			trombocytopenie	
Immuunsysteemaandoeningen			hypersensitiviteit	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		verminderde eetlust		
Psychische stoornissen		apathie, verwarde toestand	angst, depressie, hallucinaties	
Zenuwstelselaandoeningen	hoofdpijn	duizeligheid/vertigo, paresthesie/kloppend gevoel/hyperesthesie/brandend gevoel, rusteloosheid/onrust, sedatie, slaperigheid	convulsie*, syncope, tremor, migraine	
Oogaandoeningen			onscherp zien, oogirritatie, oogpijn	
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen				stoornis aan het evenwichts orgaan
Hartaandoeningen		tachycardie*, bradycardie, angina pectoris*	myocardinfarct*, hartfalen*, aritmie, extrasystole	
Bloedvataandoeningen	flush	hypotensie*, hypertensie	cerebrovasculair accident*/cerebrale ischemie, longembolie*, diepe veneuze trombose	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		dyspneu*	astma*, pulmonair oedeem*	hoesten
Maagdarmsstelselaandoeningen	nausea, braken	diarree, abdominale klachten/abdominale pijn	hemorragische diarree, rectale bloeding, dyspepsie, rectale tenesmus, obstipatie, eructatie, dysfagie, droge mond, dysgeusie	proctitis
Lever- en galaandoeningen			icterus	
Huid- en onderhuidaandoeningen	Hyperhydrosis		pruritus	

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		masseterpijn, trismus, myalgie, artralgie	tetanie/ spierspasmen, hypertonie	
Nier- en urinewegaandoeningen			nierpijn, pijnlijke blaaskrampen, urine abnormaliteit, dysurie, urinewegaandoeningen	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		pijn, koorts/toename van de lichaams-temperatuur, warmtesensatie, asthenie/malaise, rillingen, moeheid / vermoeidheid, dorst, reactie op de infusieplaats (erytheem, pijn, flebitis)		

*levensbedreigende en/of fatale gevallen zijn gemeld

Iloprost kan, in het bijzonder bij patiënten met coronaire vaataandoeningen een angina pectorisaanval uitlokken.

Bij patiënten die gelijktijdig bloedplaatjesaggregatieremmers, heparine of anticoagulantia van het coumarine-type 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, 'flushing', 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, bewaking en het nemen van symptomatische maatregelen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

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

- remming van de trombocytenuitremming, -adhesie en "release-reactie"
- dilatatie van arteriolen en venulae
- toename van de capillaire dichtheid en vermindering van toegenomen vasculaire permeabiliteit
- veroorzaakt door mediators zoals serotonine en histamine in de microcirculatie
- stimulatie van endogene fibrinolyse
- anti-inflammatoire effecten zoals remming van leukocytafheesie na een endotheliale laesie en van leukocytafheesie in beschadigd weefsel en verminderde afgifte van tumornecrosefactor.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Distributie

Reeds 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 reeds 2 uur na beëindigen van de infusie de plasmaconcentratie van iloprost tot minder dan 10% van de steady-state concentratie is gedaald.

Interacties met andere farmaca op het niveau van de plasma-eiwitbinding zijn onwaarschijnlijk. De plasma-eiwitbinding (albumine) van iloprost bedraagt 60% en er worden slechts zeer lage plasmaconcentraties van vrij iloprost bereikt.

Beïnvloeding van de biotransformatie van andere farmaca door iloprost is eveneens uiterst onwaarschijnlijk vanwege het type metabolisme en de lage absolute dosis van iloprost.

Biotransformatie

Iloprost wordt extensief gemetaboliseerd, voornamelijk door β -oxidatie van de carboxylzijketen. De actieve substantie wordt niet onveranderd uitgescheiden. De belangrijkste metaboliet is tetranoriloprost, 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 ^3H -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; berekende halfwaardetijden van ongeveer 2-5 uur (plasma) en 2-18 uur (urine).

Kenmerken bij de patiënt

Nierfunctiestoornis:

In een onderzoek met intraveneuze infusie van iloprost is gebleken dat patiënten met terminale nierinsufficiëntie die intermitterende dialysebehandeling ondergaan een significant lagere klaring (gemiddelde klaring = 5 ± 2 ml/minuut/kg) hebben dan is waargenomen bij patiënten met nierfalen die geen intermitterende dialyse ondergaan (gemiddelde klaring = 18 ± 2 ml/minuut/kg).

Leverfunctiestoornis:

Omdat iloprost extensief in de lever wordt gemetaboliseerd, worden de plasmaspiegels van het geneesmiddel door veranderingen in de leverfunctie beïnvloed. In een intraveneus onderzoek werden van 8 patiënten met levercirrose resultaten verkregen. Naar schatting bedraagt de gemiddelde klaring van iloprost 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 het embryotoxiciteitsonderzoek bij ratten is gebleken dat de toediening van iloprost kan leiden tot het ontstaan van anomalieën van de tenen (verminderde groei of samengroeien van tenen) bij de foetus. Dit fenomeen is waarschijnlijk toe te schrijven aan hemodynamische veranderingen in de foeto-placentale circulatie. De aangeboren effecten die in ratten zijn gezien, zijn niet in konijnen en apen gezien. Bij proefdieren zijn geen verdere aanwijzingen gevonden voor een veiligheidsrisico voor de mens. Dit is gebaseerd op gegevens over toxiciteit na herhaalde toediening, genotoxiciteit en algemene farmacologie. Ook zijn toxicokinetische en biotransformatiestudies verricht.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

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

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Er zijn geen gegevens bekend over andere medicinale producten dan de producten die worden vermeld in rubriek 6.6 'Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies'.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar

Chemische en fysische stabiliteit is aangetoond gedurende 24 uur bij 25°C. Vanuit microbiologisch oogpunt kan het product na openen maximaal 24 uur bij 25°C bewaard worden. Andere bewaartermijnen- en condities zijn de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

2 ml ampul (glas type I, kleurloos)

Verpakkingen met: 1 ampul à 0,5 ml concentraat voor infusievloeistof

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Iloprost Rafarm mag slechts na verdunning worden toegediend. In verband met het risico op farmaceutische onverenigbaarheden mogen er **geen** andere geneesmiddelen worden toegevoegd aan de bereide infusievloeistof.

Teneinde de steriliteit te kunnen waarborgen dient de infusievloeistof dagelijks vers te worden bereid.

Er dienen geschikte maatregelen genomen te worden om het contact met de huid te vermijden (zie rubriek 4.4 'Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik').

Instructies voor verdunning

De inhoud van de ampul en het oplosmiddel moeten grondig worden vermengd.

Verdunning van Iloprost Rafarm voor gebruik in een infusiepomp (0,2 µg/ml):

Voor dit doel wordt de inhoud van een ampul van 0,5 ml Iloprost Rafarm (dat wil zeggen 50 µg) verdund met 250 ml steriele fysiologisch zoutoplossing of een 5% glucose-oplossing.

Verdunning van Iloprost Rafarm voor gebruik in een injector (2 µg/ml):

In dit geval wordt de inhoud van een ampul met 0,5 ml Iloprost Rafarm (te weten 50 µg) verdund met 25 ml steriele fysiologisch zoutoplossing of een 5% glucose-oplossing.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Rafarm S.A.
Korinthou 12
Neo Psychiko - 154 51
Griekenland

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

RVG 126966

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15 februari 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 1 en 7: 10 november 2023