

Läs mer om avregistrerade läkemedel

Produktresumé (SPC): *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Iloprost Zentiva 10 mikrogram/ml lösning för nebulisator

Iloprost Zentiva 20 mikrogram/ml lösning för nebulisator

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Iloprost Zentiva 10 mikrogram/ml lösning för nebulisator:

Varje ampull med 1 ml lösning innehåller 10 mikrogram iloprost (i form av iloprosttrometamol).

Iloprost Zentiva 20 mikrogram/ml lösning för nebulisator:

Varje ampull med 1 ml lösning innehåller 20 mikrogram iloprost (i form av iloprosttrometamol).

Hjälpämne med känd effekt

- Iloprost Zentiva 10 mikrogram/ml:

1 ml innehåller 0,81 mg etanol 96 % (motsvarar 0,75 mg etanol).

- Iloprost Zentiva 20 mikrogram/ml:

1 ml innehåller 1,62 mg etanol 96 % (motsvarar 1,50 mg etanol).
För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Lösning för nebulisator

Iloprost Zentiva 10 mikrogram/ml lösning för nebulisator: Klar, färglös lösning utan synliga partiklar.

Iloprost Zentiva 20 mikrogram/ml lösning för nebulisator: Klar, färglös lösning utan synliga partiklar.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av vuxna patienter med primär pulmonell hypertension, med funktionsklass III enligt NYHA, för att förbättra fysisk kapacitet och minska sjukdomssymtom.

4.2 Dosering och administreringsätt

Läkemedel	Lämplig inhalator (nebulisator) att använda		
Iloprost Zentiva 10 mikrogram/ml	Breelib	I-Neb AAD	Venta-Neb
Iloprost Zentiva 20 mikrogram/ml	Breelib	I-Neb AAD	-

Behandling med Iloprost Zentiva får endast påbörjas och övervakas av en läkare med erfarenhet av behandling av pulmonell hypertension.

Dosering

Dos per inhalationstillfälle

Vid start av behandling med Iloprost Zentiva ska den första inhaleda dosen vara 2,5 mikrogram iloprost givet genom nebulisatorns munstycke. Om dosen tolereras väl ska den ökas till 5 mikrogram iloprost och bibehållas på den nivån. Om 5 mikrogram tolereras dåligt bör dosen reduceras till 2,5 mikrogram iloprost.

Daglig dos

Dosen per inhalationstillfälle ska administreras 6-9 gånger dagligen, beroende på patientens individuella behov och tolerans.

Behandlingens längd

Behandlingens längd är beroende av patientens kliniska status och beslutas av behandlande läkare. Om patienten försämras med denna behandling bör intravenös prostacyclinbehandling övervägas.

Särskilda populationer

Nedsatt leverfunktion

Eliminationen av iloprost är nedsatt hos patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

För att undvika oönskad ackumulering under dygnet måste man iaktta särskild försiktighet med dessa patienter under den initiala dositeringen. Initialt bör man ge 2,5 mikrogram-doser av iloprost med Iloprost Zentiva 10 mikrogram/ml med 3-4 timmars intervall (vilket motsvarar administration högst 6 gånger dagligen). Därefter kan doseringsintervallet eventuellt kortas med försiktighet, baserat på den individuella toleransen. Om en dos på upp till 5 mikrogram iloprost är indicerad, bör man återigen initialt välja

doseringsintervall på 3-4 timmar, vilka sedan kan kortas i enlighet med den individuella toleransen. På grund av det nattliga avbrottet i administrationen av läkemedlet är ackumulation av iloprost efter flera dagars behandling inte sannolik.

Nedsatt njurfunktion

Det finns inget behov av dosanpassning för patienter med kreatininclearance > 30 ml/min (bestämt utifrån serumkreatinin med Cockrofts och Gaults formel). Inga patienter med ett kreatininclearance ≤ 30 ml/min har studerats i de kliniska prövningarna. Data för intravenöst administrerat iloprost visar att eliminationshastigheten för iloprost minskar hos patienter med dialyskrävande njursvikt. Därför ska samma doseringsrekommendationer följas som för patienter med nedsatt leverfunktion (se ovan).

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Iloprost Zentiva för barn upp till 18 år har inte fastställts. Inga data från kontrollerade kliniska prövningar finns tillgängliga.

Administreringssätt

Iloprost Zentiva är avsett för inhalation med nebulisator. För att minimera oavsiktlig exponering rekommenderas att rummet hålls väl ventilerat.

Färdigberedd Iloprost Zentiva lösning för nebulisator administreras med lämplig inhalator (nebulisator) (se nedan och avsnitt 6.6).

Patienter som stabiliserats med en nebulisator bör inte byta till en annan nebulisator utan övervakning av behandlande läkare, eftersom olika nebulisatorer har visat sig producera aerosoler med

något olika fysikaliska egenskaper och kan medföra snabbare tillförsel av lösningen (se avsnitt 5.2).

- **Breelib**

Breelib är ett litet handhållet, batteridrivet och andningsaktiverat system som använder en teknik med vibrerande nät.

Iloprost Zentiva 10 mikrogram/ml och 20 mikrogram/ml lösning för nebulisator

Iloprost Zentiva 10 mikrogram/ml lösning för nebulisator (1 ml ampull) avger 2,5 mikrogram och Iloprost Zentiva 20 mikrogram/ml lösning för nebulisator avger 5 mikrogram i munstycket på nebulisatorn Breelib.

Vid start av behandling med Iloprost Zentiva eller om patienten har bytt från en annan nebulisator, bör den första inhalede dosen ske med 1 ml ampull av Iloprost Zentiva 10 mikrogram/ml (se avsnitt 4.4). Om inhalering med Iloprost Zentiva 10 mikrogram/ml tolereras väl ska dosen ökas genom användning av Iloprost Zentiva 20 mikrogram/ml. Denna dos ska bibehållas. Om Iloprost Zentiva 20 mikrogram/ml inte tolereras, bör dosen sänkas genom att använda 1 ml ampull av Iloprost Zentiva 10 mikrogram/ml (se avsnitt 4.4).

Inhalation med Breelib nebulisator tar cirka 3 minuter, vilket återspeglar den högre hastigheten på tillförseln för Breelib jämfört med andra nebulisatorer.

Patienter som påbörjar behandling med Iloprost Zentiva eller som byter till Breelib från en annan nebulisator ska noga övervakas av

den behandlande läkaren för att säkerställa att dos och inhalationshastighet tolereras väl.

Följ instruktionerna som medföljer nebulisatorn vid användning av Breelib. Fyll läkemedelsbehållaren med Iloprost Zentiva omedelbart före användning.

- **I-Neb AAD**

I-Neb AAD är ett bärbart, handhållet nebulisatorsystem som använder en teknik med vibrerande nät. Detta system bildar små droppar när lösningen pressas genom ett nät med hjälp av ultraljud.

Nebulisatorn I-Neb AAD har visat sig vara lämplig för administrering av Iloprost Zentiva 10 mikrogram/ml och 20 mikrogram/ml lösning för nebulisator. Massmedianen för den aerodynamiska diametern på aerosoldropparna (MMAD) som mättes med hjälp av I-Neb nebulisatorsystemet som försetts med en effektnivå 10-skiva, var likvärdig för Iloprost Zentiva 20 mikrogram/ml (guldfärgat program) och Iloprost Zentiva 10 mikrogram/ml (lila program) lösning för nebulisator (dvs cirka 2 mikrometer), men med snabbare tillförsel vid användning av Iloprost Zentiva 20 mikrogram/ml.

Den dos som avges av I-Neb AAD-systemet styrs av läkemedelsbehållaren i kombination med en styrskiva. Varje läkemedelsbehållare är färgkodad och har en styrskiva med motsvarande färgkod.

Iloprost Zentiva 10 mikrogram/ml lösning för nebulisator

Vid start av behandling med Iloprost Zentiva med I-Neb-system ska den första inhalede dosen vara 2,5 mikrogram iloprost givet i nebulisatorns munstycke genom användning av Iloprost Zentiva 10 mikrogram/ml i 1 ml ampull. Om dosen tolereras väl ska den ökas till 5 mikrogram iloprost genom användning av Iloprost Zentiva 10 mikrogram/ml i 1 ml ampull och bibehållas på den nivån. Om en dos på 5 mikrogram tolereras dåligt bör dosen sänkas till 2,5 mikrogram iloprost.

Denna nebulisator kontrollerar andningsmönstret för att bestämma den aerosolpulstid som krävs för att avge den förinställda dosen om 2,5 eller 5 mikrogram iloprost.

För dosen 2,5 mikrogram av Iloprost Zentiva 10 mikrogram/ml används läkemedelsbehållaren med röd spärr tillsammans med den röda styrskivan.

För dosen 5 mikrogram av Iloprost Zentiva 10 mikrogram/ml används läkemedelsbehållaren med lila spärr tillsammans med den lila styrskivan.

Vid varje inhalationstillfälle med I-Neb AAD ska innehållet i en 1 ml ampull Iloprost Zentiva 10 mikrogram/ml överföras till läkemedelsbehållaren omedelbart före användning.

Läkemedel	Dos	I-Neb AAD		Ungefärlig inhalationstid
		Läkemedelsbehållarens spärr	Styrskiva	
Iloprost Zentiva 10 mikrogram/ml	2,5 mikrogram	röd	röd	3,2 min
	5 mikrogram	lila	lila	6,5 min

Iloprost Zentiva 20 mikrogram/ml lösning för nebulisator

Endast patienter som står på en underhållsdos om 5 mikrogram och som upprepade gånger har upplevt förlängda inhalationstider med Iloprost Zentiva 10 mikrogram/ml, vilket kan leda till ofullständig inhalation, kan övervägas för ett byte till Iloprost Zentiva 20 mikrogram/ml.

Noggrann övervakning av behandlande läkare är nödvändig om ett byte sker från

Iloprost Zentiva 10 mikrogram/ml till Iloprost Zentiva 20 mikrogram/ml för att kontrollera den omedelbara toleransen i relation till ökad administreringshastighet av iloprost vid den dubbla koncentrationen.

Denna nebulisator kontrollerar andningsmönstret för att bestämma den aerosolpulstid som krävs för att avge den förinställda dosen 5 mikrogram iloprost.

För dosen 5 mikrogram av Iloprost Zentiva 20 mikrogram/ml används läkemedelsbehållaren med guldfärgad spärr tillsammans med den guldfärgade styrskivan.

Vid varje inhalationstillfälle med I-Neb AAD ska innehållet i en 1 ml ampull med

Iloprost Zentiva 20 mikrogram/ml överförs till läkemedelsbehållaren omedelbart före användning.

Läkemedel	Dos	I-Neb AAD	
		Läkemedelsbehållarens spärr	Styrskiva
Iloprost Zentiva 20 mikrogram/ml	5 mikrogram	guldfärgad	guldfärgad

- **Venta-Neb**

Venta-Neb, en bärbar, batteridrivnen ultraljudsnebulisator, har visats vara lämplig för administrering av två stycken 1 ml ampuller Iloprost Zentiva 10 mikrogram/ml lösning för nebulisator. Aerosoldropparnas uppmätta MMAD konstaterades vara 2,6 mikrometer.

Vid start av behandling med Iloprost Zentiva med Venta-Neb ska den första inhalede dosen vara 2,5 mikrogram iloprost givet i nebulisatorns munstycke genom användning av två stycken 1 ml ampuller Iloprost Zentiva 10 mikrogram/ml. Om dosen tolereras väl ska den ökas till 5 mikrogram iloprost genom användning av två stycken 1 ml ampuller Iloprost Zentiva 10 mikrogram/ml och bibehållas på den nivån. Om en dos på 5 mikrogram tolereras dåligt bör dosen sänkas till 2,5 mikrogram iloprost.

Vid varje inhalationstillfälle med Venta-Neb överförs innehållet i två stycken 1 ml ampuller Iloprost Zentiva 10 mikrogram/ml till nebulisatorns läkemedelsbehållare omedelbart före användning.

Två program kan användas:

P1 program 1: 5 mikrogram aktivt innehållsämne i munstycket 25 inhalationscykler. P2 program 2: 2,5 mikrogram aktivt innehållsämne i munstycket 10 inhalationscykler. Läkaren ställer in programväljaren.

Venta-Neb uppmanar patienten att inhalera med en ljus- och ljudsignal. Den stannar automatiskt när den förinställda dosen har avgivits.

För att få optimal droppstorlek för administrering av Iloprost Zentiva 10 mikrogram/ml lösning för nebulisator ska den gröna mellanväggen användas. För närmare beskrivning, se bruksanvisningen för Venta-Neb.

Läkemedel	Dos iloprost i munstycket	Ungefärlig inhalationstid
Iloprost Zentiva 10 mikrogram/ml	2,5 mikrogram	4 min
	5 mikrogram	8 min

Andra nebulisatorsystem

Effekten och toleransen av inhalerat iloprost när det administreras med andra nebulisatorsystem, som ger andra nebuliseringskaraktistika för iloprost, har inte fastställts.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Tillstånd där effekterna av Iloprost Zentiva på trombocyter skulle kunna öka risken för blödning (t.ex. aktivt magsår, trauma, intrakraniell blödning).
- Svår kranskärlssjukdom eller instabil angina.
- Hjärtinfarkt under de senaste sex månaderna.
- Dekompenserad hjärtsvikt om denna ej övervakas noggrant.
- Svåra arytmier.
- Cerebrovaskulära incidenter (t.ex. transient ischemisk attack, stroke) under de senaste tre månaderna.
- Pulmonell hypertension orsakad av venös ocklusiv sjukdom.
- Medfödda eller förvärvade klaffdefekter med kliniskt relevanta rubbningar av myokardfunktionen utan samband med den pulmonella hypertensionen.

4.4 Varningar och försiktighetsmått

Iloprost Zentiva rekommenderas ej till patienter med instabil pulmonell hypertension, med avancerad högersidig hjärtsvikt. I händelse av en försämring av en högersidig hjärtsvikt bör byte till andra läkemedel övervägas.

Hypotension

Blodtrycket bör kontrolleras innan behandling med Iloprost Zentiva påbörjas. För patienter med lågt systemiskt blodtryck och hos patienter med postural hypotension eller som får läkemedel som sänker blodtrycket, bör försiktighet iaktas för att undvika ytterligare hypotension. Iloprost Zentiva-behandling bör ej påbörjas till patienter med systoliskt blodtryck under 85 mmHg. Läkare ska uppmärksammas på tillstånd eller läkemedel som kan öka risken för hypotension och synkope (se avsnitt 4.5).

Synkope

Den vasodilaterande effekten i lungorna efter inhalation av iloprost har kort duration (en till två timmar). Synkope är ett vanligt symptom på sjukdomen och kan även uppkomma under behandling. Patienter som drabbas av synkope i samband med pulmonell hypertension bör undvika all exceptionell ansträngning, t.ex. vid motion. Det kan vara lämpligt att inhalera Iloprost Zentiva före motion. En ökad förekomst av synkope kan spegla en lucka i behandlingen, otillräcklig effekt och/eller förvärring av sjukdomen. Man bör överväga om behandlingen behöver anpassas och/eller ändras (se avsnitt 4.8).

Patienter med sjukdomar i andningsvägarna

Inhalation av Iloprost Zentiva kan medföra risk för att inducera bronkospasm, särskilt hos patienter med bronkiell hyperaktivitet (se avsnitt 4.8). Dessutom har nyttan med Iloprost Zentiva för

patienter med samtidig kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL) och svår astma inte fastställts. Patienter med samtidiga akuta lunginfektioner, KOL och svår astma måste övervakas noga.

Pulmonell veno-ocklusiv sjukdom

Pulmonella vasodilatorer kan signifikant förvärra hjärt-kärlstatusen för patienter med pulmonell veno- ocklusiv sjukdom. Om tecken på lungödem uppträder, ska risken för associerad pulmonell veno-ocklusiv sjukdom övervägas och behandlingen med Iloprost Zentiva avbrytas.

Utsättande av behandling

I den händelse att Iloprost Zentiva-behandlingen måste sättas ut kan risken för rebound-effekt formellt sett inte uteslutas. Patienten måste övervakas noggrant, när behandlingen med inhalerat iloprost avbryts och en alternativ behandling bör övervägas till allvarligt sjuka patienter.

Nedsatt njur- eller leverfunktion

Data för intravenöst administrerat iloprost visar att eliminationshastigheten för iloprost är reducerad hos patienter med nedsatt leverfunktion och patienter med dialyskrävande njursvikt (se avsnitt 5.2). En försiktig initial dositering med doseringsintervall på 3-4 timmar rekommenderas (se avsnitt 4.2).

Serumglukosnivåer

Långvarig peroral behandling med iloprostklatrat till hundar under upp till ett år var förenad med lätt förhöjda fasteglukosnivåer i serum. Det kan inte uteslutas att detta fynd även är relevant för människor vid långvarig Iloprost Zentiva-behandling.

Oönskad exponering för Iloprost Zentiva

För att minimera oavsiktlig exponering bör Iloprost Zentiva användas med nebulisatorer med inhalationsutlösta system (t.ex. Breelib eller I-Neb) och rummet hållas väl ventilerat. Nyfödda, spädbarn och gravida kvinnor bör ej utsättas för Iloprost Zentiva i rumsluften.

Kontakt med hud och ögon, intag

Iloprost Zentiva lösning för nebulisator får ej komma i kontakt med hud eller ögon; intag av Iloprost Zentiva lösning bör undvikas. Under nebuliserings-sessioner ska ansiktsmask undvikas och endast munstycke användas.

Iloprost Zentiva innehåller etanol

Iloprost Zentiva 10 mikrogram/ml lösning för nebulisator: Detta läkemedel innehåller 0,75 mg alkohol (etanol) per ml motsvarande 0,81 mg 96 % etanol (v/v).

Iloprost Zentiva 20 mikrogram/ml lösning för nebulisator: Detta läkemedel innehåller 1,5 mg alkohol (etanol) per ml motsvarande 1,62 mg 96 % etanol (v/v).

Den låga mängden alkohol i detta läkemedel ger inga märkbara effekter. Byte till nebulisatorn Breelib

Det finns begränsade data om användningen av nebulisatorn Breelib. För patienter som byter från en alternativ nebulisator till Breelib ska den första inhalationen göras med Iloprost Zentiva 10 mikrogram/ml (1 ml ampull) vilken avger 2,5 mikrogram iloprost i munstycket samt under noggrann medicinsk övervakning för att säkerställa att den snabbare inhalationen med Breelib tolereras

väl. En första dosering med 2,5 mikrogram ska ges även om patienterna redan har stabiliserats på 5 mikrogram inhalerat med en alternativ nebulisator (se avsnitt 4.2).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Iloprost kan öka effekten hos vasodilaterare och antihypertensiva medel och därmed öka risken för hypotension (se avsnitt 4.4). Försiktighet rekommenderas vid samtidig behandling med Iloprost Zentiva och andra blodtryckssänkande eller vasodilaterande medel, då dosjustering kan vara nödvändig.

Då iloprost hämmar trombocytfunktionen kan användning tillsammans med följande substanser förstärka iloprostmedierad trombocytinhibering och därmed öka risken för blödning:

- antikoagulantia såsom
 - heparin
 - perorala antikoagulantia (antingen av kumarintyp eller direktverkande)
 - eller andra medel som hämmar trombocyttaggregation såsom
 - acetylsalicylsyra
 - icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel
 - icke-selektiva fosfodiesteras-hämmare såsom pentoxifyllin,
 - selektiva fosfodiesteras 3 (PDE3)-hämmare såsom cilostazol eller anagrelid,
 - tiklopidin,
 - klopidoogrel,
 - glykoprotein IIb/IIIa-antagonister, såsom

- abciximab
- eptifibatid
- tirofiban
- defibrotid.

En noggrann övervakning av patienter som står på antikoagulantia eller andra trombocyttaggregationshämmare, enligt gängse medicinsk praxis, rekommenderas.

Intravenös infusion av iloprost har ingen effekt vare sig på farmakokinetiken för multipla perorala doser av digoxin eller på farmakokinetiken för samtidigt administrerad vävnadsplasminogenaktivator (t-PA) hos patienterna.

Även om kliniska studier ej har genomförts, visade *in vitro*-studier att man inte behöver förvänta någon hämning av betydelse av den läkemedelsmetabolism som medieras av cytokrom P450-enzym.

4.6 Graviditet och amning

Kvinnor i fertil ålder

Kvinnor i fertil ålder bör använda tillförlitliga preventivmetoder vid behandling med Iloprost Zentiva.

Graviditet

Kvinnor med pulmonell hypertension bör undvika graviditet då det kan leda till livshotande försämring av sjukdomen.

Djurstudier har visat effekter på reproduktionen (se avsnitt 5.3).

Det finns en begränsad mängd data från användning av Iloprost Zentiva hos gravida kvinnor. Med hänsyn till den potentiella fördelen för den blivande modern vid en eventuell graviditet, kan användning av Iloprost Zentiva efter noggrann nytta-risk-bedömning övervägas hos de kvinnor som väljer att

fortsätta graviditeten, trots de kända riskerna med pulmonell hypertension under graviditet.

Amning

Det är ej känt om iloprost/metaboliter utsöndras i bröstmjolk. Mycket låga nivåer av iloprost har observerats i mjölk från råttor (se avsnitt 5.3). En potentiell risk för det ammade barnet kan inte uteslutas och amning bör därför undvikas under behandling med Iloprost Zentiva.

Fertilitet

Djurstudier med iloprost har inte visat skadliga effekter på fertiliteten.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Iloprost Zentiva har påtaglig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner hos patienter som får hypotensiva symtom som till exempel yrsel.

Försiktighet bör iakttas under behandlingens inledningsskede, till dess eventuella individuella effekter har fastställts.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Utöver lokala effekter från administrering av iloprost genom inhalation, såsom hosta, är biverkningarna av iloprost kopplade till de farmakologiska egenskaperna hos prostacykliner.

De vanligast observerade biverkningarna ($\geq 20\%$) från kliniska studier innefattar vasodilatation (inklusive hypotension), huvudvärk och hosta. De allvarligaste biverkningarna var hypotension, blödningar och bronkospasm.

Biverkningar i tabellform

Biverkningarna som rapporteras nedan baseras på data från poolade fas II och fas III kliniska studier med 131 patienter som tagit läkemedlet och från data från övervakning efter marknadsintroduktion. Frekvenserna för biverkningar definieras som mycket vanliga ($\geq 1/10$) och vanliga ($\geq 1/100$, $<1/10$). Biverkningarna som identifierats under övervakning efter marknadsintroduktion, och för vilka frekvensen inte kunnat uppskattas i kliniska studier, är listade under "Ingen känd frekvens".

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Organsystemklass (MedDRA)	Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	Vanliga ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Blodet och lymfsystemet	Blödningar*§	-	Trombocytopeni
Immunsystemet	-	-	Överkänslighet
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Yrsel	-
Hjärtat	-	Takykardi Palpitationer	-

Organsystemklass (MedDRA)	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Vanliga (≥ 1/100, <1/10)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Blodkärl	Vasodilatation R odnad	Synkope§ (se avsnitt 4.4) Hypotension*	-
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Bröstbesvär/ bröstsmärta Hosta	Dyspné Faryngeal värkHalsirritation	Bronkospasm* (se avsnitt 4.4) / Väsande andning
Magtarmkanalen	Illamående	Diarré Kräkningar Irritation inklusive smärta i mun och tunga	Dysgeusi
Hud och subkutan vävnad	-	Utslag	-
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Värk i käkarna/trismus	-	-
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Perifert ödem§	-	-

* Livshotande fall och/eller fall med dödlig utgång har rapporterats.
§ Se avsnittet "Beskrivning av utvalda biverkningar"

Beskrivning av utvalda biverkningar

Blödningar (främst epistaxis och hemoptys) var mycket vanliga, vilket kan förväntas i denna patientpopulation med en hög andel patienter som samtidigt behandlas med antikoagulantia. Risken för blödning kan öka hos patienter när potentiella trombocyttaggregationshämmare eller antikoagulantia ges samtidigt (se avsnitt 4.5). Fall med dödlig utgång inkluderade cerebral och intrakraniell blödning.

Synkope är ett vanligt symtom på själva sjukdomen, men kan även uppkomma under behandling. Den ökade förekomsten av synkope kan kopplas till en förvärring av sjukdomen eller en otillräcklig effekt av läkemedlet (se avsnitt 4.4).

I kliniska prövningar rapporterades perifert ödem hos 12,2 % av patienterna som fick iloprost och 16,2% av patienterna som fick placebo. Perifert ödem är ett mycket vanligt symtom på själva sjukdomen, men kan även uppkomma under behandling. Förekomsten av perifert ödem kan kopplas till en förvärring av sjukdomen eller en otillräcklig effekt av läkemedlet.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via

Läkemedelsverket Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symtom

Fall av överdosering har rapporterats. Symtom vid överdosering är främst relaterade till den vasodilaterande effekten av iloprost. Vanliga symtom vid överdosering är yrsel, huvudvärk, rodnad, illamående, smärta i käke eller rygg. Hypotension, en ökning av blodtrycket, bradykardi eller takykardi, kräkningar, diarré och smärta i extremiteter kan också förekomma.

Hantering

Ingen specifik antidot är känd. Avbruten inhalation, övervakning och symptomatisk behandling rekommenderas.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antitrombotiska medel, trombocyttaggregationshämmande medel utom heparin, ATC-kod: B01A C11

Iloprost, den aktiva substansen i Iloprost Zentiva, är en syntetisk prostacyclinanalog. Följande farmakologiska effekter har iakttagits *in vitro*:

- Hämning av aggregering, adhesion och frisättningsreaktion hos trombocyter
- Dilatation av arterioler och venoler
- Ökad kapillärtäthet och en reduktion av den ökade kärlpermeabilitet som orsakas av mediatorer som serotonin och histamin i mikrocirkulationen

- Stimulering av endogen fibrinolytisk förmåga

De farmakologiska effekterna efter inhalation av Iloprost Zentiva är:

Omedelbar vasodilatation av den pulmonella artärbädden med en åtföljande avsevärd förbättring av lungartärtrycket, lungkärlmotståndet och hjärtats minutvolym liksom även syremättnaden i blandat venöst blod.

I en liten, randomiserad, 12-veckors dubbelblindad, placebokontrollerad studie (STEP-studien), behandlades 34 patienter med 125 mg bosentan två gånger dagligen i minst 16 veckor. De var i ett stabilt hemodynamiskt tillstånd före studien och de tolererade tillägg av iloprost vid koncentrationen 10 mikrogram/ml via inhalation (upp till 5 mikrogram 6-9 gånger per dag under de vakna timmarna). Medeldosen per dag var 27 mikrogram och medelvärdet för antalet inhalationer per dag var 5,6. De akuta biverkningarna hos patienter som behandlades med bosentan och iloprost samtidigt stämde överens med erfarenheten från fas 3-studien hos patienter som endast behandlades med iloprost. Ingen säker slutsats kan dras avseende effekten av den kombinerade behandlingen, då urvalsgruppen var begränsad och studien pågick under en kortare tid.

Inga kliniska data föreligger som direkt i intrapatientobservationer jämför det akuta hemodynamiska svaret på intravenöst respektive inhalerat iloprost. De hemodynamiska observationer som finns

antyder ett akut svar med en kraftigare effekt på lungkärnen efter inhalation av läkemedlet. Den vasodilaterande effekten i lungorna från varje enskild inhalation planar ut inom en till två timmar.

Emellertid anses prediktionsvärdet av dessa akuta hemodynamiska data ha begränsat värde eftersom det akuta svaret inte alltid korrelerar med den långsiktiga vinsten av behandling med inhalerat iloprost.

Effekt hos vuxna patienter med pulmonell hypertension

En randomiserad, dubbelblindad, multicenter, placebokontrollerad fas III-studie (studie RRA02997) har utförts på 203 vuxna patienter (inhalerat iloprost vid koncentrationen 10 mikrogram/ml: N=101; placebo n=102) med stabil pulmonell hypertension. Inhalerat iloprost (eller placebo) adderades till patienternas existerande behandling som kunde inkludera en kombination av antikoagulantia, vasodilaterande medel (t.ex. kalciumantagonister), diuretika, syrgas och digitalis, men ej PGI₂ (prostacyclin eller dess analoger). 108 av de inkluderade patienterna hade diagnosen primär pulmonell hypertension, 95 sekundär pulmonell hypertension av vilka 56 fall var associerade med kronisk tromboembolisk sjukdom, 34 bindvävssjukdom (inklusive CREST och sklerodermi) och 4 betraktades som relaterade till intag av aptitnedsättande läkemedel. För 6 minuters gång-test visades en måttlig begränsning av arbetsförmågan: medelvärdet var 332 meter i iloprostgruppen (median: 340 meter) och 315 i placebogruppern (median: 321 meter). I iloprostgruppen var medianvärdet för inhalerad dos per dygn 30 mikrogram (Intervall: 12,5-45 mikrogram/dygn). Primär endpoint för effekt definierad för denna studie var ett kombinerat responskriterium bestående av minst 10 % förbättring av arbetsförmågan (6

minuters gång-test) och en förbättring med minst en NYHA-klass vid vecka 12 jämfört med utgångsvärdet, samt att ingen förvärring av pulmonell hypertension eller död inträffat vid någon tidpunkt före vecka 12. Andelen patienter som svarade på iloprost var 16,8 % (17/101) jämfört med 4,9 % (5/102) i placebogruppern ($p=0,007$). Genomsnittlig förändring av gångförmågan under 6 minuter efter 12 veckors behandling jämfört med baslinjevärdet var en ökning med 22 meter i iloprostgruppen (-3,3 meter i placebogruppern, inget antagande av data är gjort vid död eller vid avsaknad av mätvärden).

I iloprostgruppen förbättrades NYHA-klassen hos 26 % av patienterna (placebo 15 %) ($p=0,032$), var oförändrad hos 67,7 % (placebo: 76 %) och försämrades hos 6,3 % av patienter (placebo: 9 %).

Invasiva hemodynamiska parameterar utvärderades vid baslinjevärdet och efter 12 veckors behandling.

En undergruppanalys visade ingen behandlingseffekt jämfört med placebo avseende 6 minuters gångtest för gruppen av patienter med sekundär pulmonell hypertension.

I en undergrupp bestående av 49 patienter med primär pulmonell hypertension som under 12 veckor behandlades med inhalerad iloprost (46 patienter i placebogruppern), sågs en genomsnittlig ökning med 44,7 meter från baslinjevärde på 329 meter i 6 minuters gång-test, jämfört med en minskning med - 7,4 meter från baslinjevärde på 324 meter i placebogruppern (inget antagande av data är gjort för död eller avsaknad av mätvärden).

Pediatrik population

Inga studier har utförts med Iloprost Zentiva hos barn med pulmonell hypertension.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

När iloprost vid koncentrationen 10 mikrogram/ml administrerades genom inhalation till patienter med pulmonell hypertension eller friska frivilliga (iloprostdos i munstycket: 5 mikrogram: inhalationstid mellan 4,6 och 10,6 minuter), iaktogs genomsnittliga maximala koncentrationer på ungefär 100-200 pikogram/ml i serum vid slutet av inhalationstillfället. Dessa koncentrationer sjunker med en halveringstid mellan cirka 5 och 25 minuter. Inom 30 minuter till 2 timmar efter inhalationstillfällets slut är iloprost ej påvisbart i centralt kompartment (kvantifieringsgräns 25 pikogram/ml).

Distribution

Inga studier är utförda efter inhalation.

Efter intravenös infusion var den skenbara distributionsvolymen vid steady-state 0,6-0,8 l/kg hos friska frivilliga. Den totala plasmaproteinbindningen av iloprost är koncentrationsoberoende inom området 30-3 000 pikogram/ml och uppgår till cirka 60 %, varav 75 % av dessa utgörs av bindning till albumin.

Metabolism

Inga studier för att undersöka iloprosts metabolism är utförda efter Iloprost Zentiva-inhalation.

Efter intravenös administrering metaboliseras iloprost i hög grad via β -oxidation av karboxylsidokedjan. Ingen eliminering av oförändrad substans. Huvudmetaboliten är tetranor-iloprost, som påträffas i urinen i fri och konjugerad form. Tetranor-iloprost är farmakologiskt inaktiv vilket visats i djurförsök. *In vitro*-studier visar att CYP 450-beroende metabolism endast spelar en mindre roll i

biotransformationen av iloprost. Vidare tyder *in vitro*-studierna på att metabolismen i lungorna är likartad vid intravenös administration och inhalation.

Eliminering

Inga studier är utförda efter inhalation.

Hos personer med normal njur- och leverfunktion kännetecknas fördelningen av iloprost efter intravenös infusion i de flesta fall av en tvåfasig profil med genomsnittliga halveringstider på 3-5 minuter och 15-30 minuter. Den totala clearance av iloprost är ca 20 ml/kg/min, vilket tyder på extrahepatisk metabolism av iloprost.

En massbalansstudie utfördes på friska frivilliga med 3H-iloprost. Efter intravenös infusion var den totala utbytet av radioaktivitet 81 %, och utbytet i urin och faeces var 68 % respektive 12 %. Metaboliterna elimineras från plasma och urin i två faser, för vilka halveringstider på cirka 2 och 5 timmar (plasma) respektive 2 och 18 timmar (urin) har beräknats.

Farmakokinetik efter användning av olika nebulisatorer

Breelib nebulisator:

Farmakokinetiken för iloprost undersöktes i en randomiserad crossover-studie med 27 patienter stabila på iloprost 10 mikrogram/ml inhalerat med I-Neb, efter inhalation av enkeldos 2,5 eller 5 mikrogram iloprost med Breelib- eller I-Neb AAD-nebulisatorn. Efter inhalation av dessa doser med Breelib ökade de maximala plasmakoncentrationerna (C_{max}) och systemisk exponering ($AUC(0-t_{sista})$) dosproportionerligt.

C_{\max} och AUC (0- t_{sista}) efter inhalation av 5 mikrogram iloprost administrerat som iloprost

20 mikrogram/ml med Breelib var 77 % respektive 42 % högre jämfört med inhalation av samma dos vid användning av iloprost 10 mikrogram/ml och I-Neb AAD-systemet.

C_{\max} och AUC (0- t_{sista}) för iloprost efter inhalation med Breelib var dock fortfarande inom intervallet för värden som observerats med iloprost 10 mikrogram/ml vid användning av andra inhalatorer i olika studier.

I-Neb AAD nebulisator:

Farmakokinetiken under de specifika studieförhållandena med förlängd inhalationstid undersöktes i en randomiserad, crossover-studie med 19 friska vuxna män efter inhalation av enkeldos iloprost

10 mikrogram/ml respektive iloprost 20 mikrogram/ml (dos om 5 mikrogram iloprost i munstycket) med användning av I-Neb.

Jämförbara systemiska exponeringar (AUC (0- t_{sista})) och cirka 30 % högre maximala serumkoncentrationer (C_{\max}) sågs efter inhalation av iloprost 20 mikrogram/ml jämfört med iloprost 10 mikrogram/ml vilket var i linje med den kortare inhalationstid som observerades vid användning av iloprost 20 mikrogram/ml.

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njurfunktion:

I en studie med intravenös infusion av iloprost visades patienter med njursvikt i slutstadiet som får intermitterant dialysbehandling, ha signifikant lägre clearance (medelvärdet för CL = 5 ± 2

ml/minut/kg) än vad som observerades hos patienter med njursvikt som inte fick intermittent dialysbehandling (medelvärde för CL = 18 ± 2 ml/minut/kg).

Nedsatt leverfunktion:

Eftersom iloprost i stor utsträckning metaboliseras av levern, påverkas plasmanivåerna av läkemedlet av förändringar i leverfunktionen. I en intravenös studie erhöles resultat från 8 patienter med levercirros. Medelvärde för clearance av iloprost uppskattas till 10 ml/minut/kg.

Kön

Kön har ingen klinisk relevans för farmakokinetiken för iloprost.

Äldre

Farmakokinetiken hos äldre patienter har inte undersökts.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Systemisk toxicitet

I akuta toxicitetsstudier har enstaka intravenösa eller perorala doser av iloprost givit svåra intoxikationssymtom eller dödsfall (intravenös användning) vid doser som låg två gånger högre än den terapeutiska intravenösa dosen. Med tanke på den höga farmakologiska potensen hos iloprost och de absoluta doser som krävs för terapeutiska ändamål, tyder de resultat som erhållits från toxicitetsstudierna inte på någon risk för akuta negativa effekter på människor. Som kan förväntas för en prostacyclin gav iloprost hemodynamiska effekter (vasodilatation, hudrodnad, hypotension, hämmad trombocytfunktion, andnöd) och allmänna intoxikationssymtom som apati, gångstörningar och förändrad kroppshållning.

Kontinuerlig intravenös/subkutan infusion av iloprost i upp till 26 veckor till gnagare och icke-gnagare orsakade inga organtoxiska effekter vid dosnivåer som översteg den terapeutiska systemiska exponeringen till människor mellan 14 och 47 gånger (baserat på plasmanivåerna). Endast förväntade farmakologiska effekter som hypotension, hudrodnad, dyspné och ökad tarmmotilitet iakttogs.

I en kronisk inhalationsstudie på råttor under 26 veckor identifierades NOAEL ("no observed adverse effect level") till 48,7 mikrogram/kg/dag. Systemisk exponering överskred human terapeutisk exponering efter inhalation med mer än 10 gånger (C_{max} , kumulativ AUC).

Genotoxicitet, tumorigenicitet

In vitro- (bakterie-, däggdjursceller, humana lymfocyter) och *in vivo*-studier (mikrokärntest) för gentoxiska effekter har inte visat någon mutagen potential hos iloprost.

Ingen tumorigen potential observerades för iloprost i tumorigenicitetsstudier på råttor och möss.

Reproduktionstoxikologi

I studier av embryo- och fetotoxicitet på råttor ledde kontinuerlig intravenös administrering av iloprost till anomalier i enstaka falanger på framtassarna hos ett fåtal foster/ungar, utan något dosberoende.

Dessa förändringar betraktas ej som teratogena effekter utan är mest sannolikt relaterade till en iloprostinducerad tillväxthämning i den sena organogenesen till följd av hemodynamiska fetoplacentära förändringar. Ingen störning i postnatal utveckling och reproduktionsförmåga har setts hos avkomman, vilket

indikerar att den observerade störningen hos råttor kompenseras under den postnatala utvecklingen. I jämförbara embryotoxicitetsstudier på kaniner och apor iaktogs inga sådana fingeranomalier eller andra makrostrukturella rubbningar, även efter avsevärt högre dosnivåer som flera gånger överskred humandosen.

Hos råttor iaktogs en låg passage av iloprost och/eller metaboliter till bröstmjölken (mindre än 1 % av den intravenösa iloprost-dosen). Ingen störning i den postnatala utvecklingen eller reproduktionsförmågan sågs hos djur som exponerats under laktation.

Lokal tolerans, kontaktsensibilisering och antigenicitetspotential

I inhalationsstudier på råttor sågs ingen lokal irritation i de övre eller nedre luftvägarna efter tillförsel av en iloprostberedning med en koncentration av 20 mikrogram/ml i upp till 26 veckor.

Ett hudsensibiliseringstest (maximeringstest) och en antigenicitetsstudie på marsvin visade ej någon sensibiliseringspotential.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Etanol 96 %

Trometamol

Natriumklorid

Saltsyra (för pH-justering)

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas skall detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

Iloprost Zentiva 10 mikrogram/ml lösning för nebulisator: 3 år.

Iloprost Zentiva 20 mikrogram/ml lösning för nebulisator: 3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar. Får ej frysas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Iloprost Zentiva 10 mikrogram/ml lösning för nebulisator: Klar glasampull av hydrolytiskt glas typ I märkt med en färgad ring (blå) för identifiering, innehållande 1 ml lösning (extraherbar volym) i en sluten ampull, förpackad i blister samt kartong.

Iloprost Zentiva 20 mikrogram/ml lösning för nebulisator: Klar glasampull av hydrolytiskt glas typ I märkt med två färgade ringar (röd, gul) för identifiering, innehållande 1 ml lösning (extraherbar volym) i en sluten ampull, förpackad i blister samt kartong.

Förpackningsstorlekar:

Iloprost Zentiva 10 mikrogram/ml lösning för nebulisator:

10x1 ml (2 blister à 5 ampuller)

30x1 ml (6 blister à 5 ampuller eller 5 blister à 6 ampuller)

40x1 ml (8 blister à 5 ampuller)

42x1 ml (8 blister à 5 ampuller samt 1 blister à 2 ampuller eller 7 blister à 6 ampuller)

168x1 ml (33 blister à 5 ampuller samt 1 blister à 3 ampuller eller 28 blister à 6 ampuller)

Multipelförpackning innehållande 160 ampuller (4 innerkartonger innehållande 8 blister à 5 ampuller var)

Iloprost Zentiva 20 mikrogram/ml lösning för nebulisator: 30x1 ml (6 blister à 5 ampuller eller 5 blister à 6 ampuller)

42x1 ml (8 blister à 5 ampuller samt 1 blister à 2 ampuller eller 7 blister à 6 ampuller)

168x1 ml (33 blister à 5 ampuller samt 1 blister à 3 ampuller eller 28 blister à 6 ampuller)

Multipelförpackning innehållande 160 ampuller (4 innerkartonger innehållande 8 blister à 5 ampuller var)

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Anvisningar för användning och hantering samt destruktion

Vid varje inhalationstillfälle ska hela innehållet i en öppnad ampull Iloprost Zentiva överföras till läkemedelsbehållaren omedelbart före användning.

Efter varje inhalationstillfälle ska eventuell kvarvarande lösning i nebulisatorn kasseras. Dessutom ska hygien- och rengöringsinstruktioner för nebulisatorerna från produkternas tillverkare följas noggrant. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Zentiva, k.s.

U kabelovny 130, Dolní Měcholupy,

102 37 Prag 10,
Tjeckien

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

10 mikrogram/ml: 59909

20 mikrogram/ml: 59910

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: Datum för det första godkännandet:

2021-11-09