

16. december 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Iloprost "Zentiva", inhalationsvæske til nebulisator, opløsning**

**0. D.SP.NR.**

31819

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Iloprost "Zentiva"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Iloprost "Zentiva" 10 mikrogram/ml inhalationsvæske til nebulisator, opløsning

Hver ampul med 1 ml opløsning indeholder 10 mikrogram iloprost (som iloprosttrometamol).

Iloprost "Zentiva" 20 mikrogram/ml inhalationsvæske til nebulisator, opløsning

Hver ampul med 1 ml opløsning indeholder 20 mikrogram iloprost (som iloprosttrometamol).

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

* Iloprost "Zentiva" 10 mikrogram/ml:

Hver ml indeholder 0,81 mg ethanol 96 % (svarende til 0,75 mg ethanol)

* Iloprost "Zentiva" 20 mikrogram/ml:

Hver ml indeholder 1,62 mg ethanol 96 % (svarende til 1,50 mg ethanol).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Inhalationsvæske til nebulisator, opløsning

Iloprost "Zentiva" 10 mikrogram/ml inhalationsvæske til nebulisator, opløsning

Klar og farveløs opløsning uden synlige partikler.

Iloprost "Zentiva" 20 mikrogram/ml inhalationsvæske til nebulisator, opløsning

Klar og farveløs opløsning uden synlige partikler.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Til behandling af voksne patienter med primær pulmonal hypertension, klassificeret som NYHA funktionsklasse III, for at forbedre arbejdsevnen og mindske sygdomssymptomerne.

**4.2** **Dosering og administration**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Lægemiddel** | **Egnet inhalationssystem (nebulisator), der skal anvendes** | | |
| Iloprost "Zentiva" 10 mikrogram/ml | Breelib | I-Neb AAD | Venta-Neb |
| Iloprost "Zentiva" 20 mikrogram/ml | Breelib | I-Neb AAD |  |

Iloprost "Zentiva" bør kun ordineres/initieres og monitoreres af en læge med erfaring i behandlingen af pulmonal hypertension.

Dosering

*Dosis pr. inhalationsbehandling*

Ved starten af Iloprost "Zentiva"-behandlingen bør den første inhalerede dosis være 2,5 mikrogram iloprost indgivet via mundstykket på nebulisatoren. Hvis denne dosis er veltolereret, øges dosis til 5 mikrogram iloprost og holdes på denne dosis. Hvis dosis på 5 mikrogram tolereres dårligt, reduceres dosis til 2,5 mikrogram iloprost.

*Daglig dosis*

Dosis pr. inhalationsbehandling bør administreres 6-9 gange dagligt efter patientens behov og tolerabilitet.

*Behandlingens varighed*

Behandlingens varighed afhænger af patientens kliniske status og bør vurderes og bestemmes af lægen. Hvis patientens tilstand forværres ved denne behandling, bør intravenøs behandling med prostacyklin overvejes.

Specielle populationer

*Nedsat leverfunktion*

Eliminationen af iloprost reduceres hos patienter med hepatisk dysfunktion (pkt. 5.2).

For at undgå uønsket akkumulation i løbet af dagen bør der udvises særlig omhyggelighed hos disse patienter under den første dosistitrering. Som start bør der administreres doser på 2,5 mikrogram iloprost med Iloprost "Zentiva" 10 mikrogram/ml med doseringsintervaller på 3-4 timer (hvilket svarer til højst 6 gange administration pr. dag). Derefter kan doseringsintervallerne forsigtigt afkortes, men skal være baseret på den enkelte patients tolerabilitet over for lægemidlet. Hvis en dosis op til 5 mikrogram iloprost er indiceret, skal der igen startes med doseringsintervaller på 3-4 timer, som efterfølgende kan afkortes i overensstemmelse med den enkelte patients tolerabilitet over for lægemidlet. Akkumulering af iloprost efter flere dages behandling er ikke sandsynlig, da lægemidlet ikke administreres om natten.

*Nedsat nyrefunktion*

Der er ikke behov for dosistilpasning hos patienter med en kreatinin *clearance* >30 ml/min (som bestemt ud fra serum kreatinin ved brug af Cockroft- og Gault-formlen). Patienter med en kreatinin *clearance* på ≤30 ml/min blev ikke undersøgt i de kliniske studier. Data fra intravenøst indgivet iloprost viste, at eliminationen er reduceret hos patienter med dialysekrævende nyreinsufficiens. Derfor gælder der samme dosisanbefaling som for patienter med nedsat leverfunktion (se ovenfor).

*Pædiatrisk population*

Iloprost "Zentiva"’ sikkerhed og virkning hos børn i alderen op til 18 år er ikke klarlagt.

Der foreligger ingen data fra kontrollerede studier.

Administration

Iloprost "Zentiva" er beregnet til inhalation via en nebulisator.

For at minimere utilsigtet eksponering anbefales det at holde rummet velventileret.

Iloprost "Zentiva" 10 mikrogram/ml nebulisatoropløsning, der er klar til brug, administreres med en egnet inhalationsanordning (nebulisator) (se pkt. 6.6).

Da forskellige nebulisatorer har vist sig at producere aerosoler med svagt afvigende fysiske karakteristika og en tilførsel af opløsningen, der kan være hurtigere (se pkt. 5.2), bør patienter, der er stabiliseret på en nebulisator, ikke skifte til en anden nebulisator uden nøje tilsyn fra den behandlende læge.

**Breelib**

Breelib er et lille håndholdt, batteridrevet vibrerende system med netteknologi, der aktiveres ved hjælp af vejrtrækningen.

*Iloprost "Zentiva" 10 mikrogram/ml og Iloprost "Zentiva" 20 mikrogram/ml inhalationsvæske til nebulisator, opløsning*

Iloprost "Zentiva" 10 mikrogram/ml, inhalationsvæske til nebulisator, opløsning, leverer 2,5 mikrogram, og Iloprost "Zentiva" 20 mikrogram/ml, inhalationsvæske til nebulisator, opløsning, leverer 5 mikrogram ved Breelib-nebulisatorens mundstykke.

Ved start af Iloprost "Zentiva"-behandlingen, eller hvis patienten skiftes over fra et andet system, skal den første inhalation tages med en 1 ml-ampul Iloprost "Zentiva" 10 mikrogram/ml (se pkt. 4.4). Hvis patienten tåler inhalationen af Iloprost "Zentiva" 10 mikrogram/ml, skal dosis øges ved at bruge Iloprost "Zentiva" 20 mikrogram/ml. Denne dosis skal opretholdes. Hvis patienten ikke tåler Iloprost "Zentiva" 20 mikrogram/ml, skal dosis reduceres ved at bruge en 1 ml-ampul Iloprost "Zentiva" 10 mikrogram/ml (se pkt. 4.4).

Varigheden af en inhalationsbehandling med Breelib-nebulisatoren er ca. 3 minutter, hvilket afspejler den højere tilførselshastighed fra Breelib sammenlignet med andre nebulisatorer.

Patienter, der påbegynder behandling med Iloprost "Zentiva", eller som skifter fra et andet system til Breelib, bør overvåges nøje af den behandlende læge for at sikre, at patienterne tolererer dosis og inhalationshastighed godt.

Når Breelib-nebulisatoren anvendes, skal brugsanvisningen for Breelib følges.

Fyld medicineringskammeret med Iloprost "Zentiva" umiddelbart før brug.

**I-Neb AAD**

I-Neb AAD-systemet er et transportabelt, håndholdt, vibrerende nebulisatorsystem med netteknologi. Systemet genererer dråber via ultralyd, som presser opløsningen igennem et net. I-Neb AAD-nebulisatoren har vist sig at være velegnet til administration af Iloprost "Zentiva" 10 mikrogram/ml og 20 mikrogram/ml inhalationsvæske til nebulisator, opløsning. Den målte *Mass Median Aerodynamic Diameter* (MMAD) for aerosoldråben målt med I‑Neb nebulisatorudstyr med en disk på styrken 10, var den samme i iloprost 20 mikrogram/ml (gyldent program) og iloprost 10 mikrogram/ml (lilla program) (dvs. omkring 2 mikrometer), men med højere tilførselshastighed, når iloprost 20 mikrogram/ml blev anvendt.

Den dosis, som I-Neb AAD-systemet leverer, kontrolleres af medicineringskammeret i kombination med en kontroldisk. Hvert medicineringskammer er farvekodet og har en tilsvarende farvekodet kontroldisk.

*Iloprost "Zentiva" 10 mikrogram/ml inhalationsvæske til nebulisator, opløsning*

Ved start af Iloprost "Zentiva"-behandlingen med I-Neb-systemet skal den første inhalation være 2,5 mikrogram iloprost leveret ved nebulisatorens mundstykke ved brug af en 1 ml-ampul Iloprost "Zentiva" 10 mikrogram/ml. Hvis patienten tåler denne dosis, skal doseringen øges til 5 mikrogram iloprost ved brug af en 1 ml-ampul Iloprost "Zentiva" 10 mikrogram/ml, og denne dosis skal opretholdes. Hvis patienten ikke tåler dosen på 5 mikrogram, skal dosen reduceres til 2,5 mikrogram iloprost.

Nebulisatoren monitorerer vejrtrækningsmønsteret for at bestemme den aerosol-pulseringstid, der er nødvendig for at afgive den forudindstillede dosis på 2,5 eller 5 mikrogram iloprost.

Til en dosis på 2,5 mikrogram Iloprost "Zentiva" 10 mikrogram/ml anvendes medicineringskammeret med den røde pal sammen med den røde kontroldisk.

Til en dosis på 5 mikrogram Iloprost "Zentiva" 10 mikrogram/ml anvendes medicineringskammeret med den lilla pal sammen med den lilla kontroldisk.

Til hver inhalationsbehandling med I-Neb AAD overføres indholdet af en ampul med 1 ml Iloprost "Zentiva" 10 mikrogram/ml til det relevante nebulisator-medicineringskammer umiddelbart før brug.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Lægemiddel** | **Dosis** | **I-Neb AAD** | | **Estimeret inhalations tid** |
| **Pal til medicineringskammer** | **Kontroldisk** |
| Iloprost "Zentiva"  10 mikrogram/ ml | 2,5 mikrogram | Rød | Rød | 3,2 min |
| 5 mikrogram | Lilla | Lilla | 6,5 min |

*Iloprost "Zentiva" 20 mikrogram/ml inhalationsvæske til nebulisator*

Kun de patienter, som holdes på 5 mikrogram-dosis, og som gentagne gange har oplevet forlængede inhalationstider med Iloprost "Zentiva" 10 mikrogram/ml, hvilket kan medføre ufuldstændig inhalation, kan anses for egnede til at skifte over til Iloprost "Zentiva" 20 mikrogram/ml.

Nøje tilsyn fra den behandlende læge er nødvendigt, hvis der skiftes fra Iloprost "Zentiva" 10 mikrogram/ml til Iloprost "Zentiva" 20 mikrogram/ml, for at kontrollere den akutte tolerance i forbindelse med den hurtigere tilførselshastighed af iloprost med den dobbelte koncentration.

Nebulisatoren monitorerer vejrtrækningsmønsteret for at bestemme den aerosol-pulseringstid, der er nødvendig for at afgive den forudindstillede dosis på 5 mikrogram iloprost. Til en dosis på 5 mikrogram af Iloprost "Zentiva" 20 mikrogram/ml anvendes medicineringskammeret med den gyldne pal sammen med den gyldne kontroldisk.

Til hver inhalationsbehandling med I-Neb AAD overføres indholdet af en ampul med 1 ml Iloprost "Zentiva" 20 mikrogram/ml til det relevante nebulisator-medicineringskammer umiddelbart før brug.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Lægemiddel** | **Dosis** | **I-Neb AAD** | |
| **Pal til**  **medicineringskammer** | **Kontroldisk** |
| Iloprost "Zentiva" 20 mikrogram/ml | 5 mikrogram | Gylden | Gylden |

**Venta-Neb**

Venta-Neb, en bærbar, ultrasonisk, batteridrevet nebulisator, har vist sig at være egnet til administration af to 1 ml-ampuller Iloprost "Zentiva" 10 mikrogram/ml inhalationsvæske til nebulisator, opløsning. Den målte MMAD for aerosoldråberne var 2,6 mikrometer.

Ved start af Iloprost "Zentiva"-behandlingen med Venta-Neb skal den første inhalation være 2,5 mikrogram iloprost leveret ved nebulisatorens mundstykke ved brug af to 1 ml-ampuller Iloprost "Zentiva" 10 mikrogram/ml. Hvis patienten tåler denne dosis, skal doseringen øges til 5 mikrogram iloprost ved brug af to 1 ml-ampuller Iloprost "Zentiva" 10 mikrogram/ml, og denne dosis skal opretholdes. Hvis patienten ikke tåler dosis på 5 mikrogram, skal dosis reduceres til 2,5 mikrogram iloprost.

Til hver inhalationsbehandling med Venta-Neb overføres indholdet af to 1 ml-ampuller Iloprost "Zentiva" 10 mikrogram/ml til nebulisatorkammeret umiddelbart før brug.

Der kan anvendes to programmer:

P1 Program 1: 5 mikrogram aktivt stof ved mundstykket, 25 inhalationscyklusser.

P2 Program 2: 2,5 mikrogram aktivt stof ved mundstykket, 10 inhalationscyklusser.

Valget af det forudindstillede program foretages af lægen.

Venta-Neb giver patienten besked på at inhalere ved hjælp af et visuelt og akustisk signal. Det standser, efter at den forudindstillede dosis er administreret.

Den grønne prelplade anvendes til at opnå den optimale dråbestørrelse til administrering af Iloprost "Zentiva" 10 mikrogram/ml inhalationsvæske til nebulisator. Yderligere information findes i brugervejledningen til Venta-Neb-nebulisatoren.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Lægemiddel** | **Dosis iloprost ved mundstykket** | **Estimeret inhalationstid** |
| Iloprost "Zentiva" 10 mikrogram/ml | 2,5 mikrogram | 4 min |
| 5 mikrogram | 8 min |

Andre nebulisatorsystemer

Effekten af og tolerabiliteten over for inhaleret iloprost, når den administreres med andre nebulisatorsystemer, som giver andre forstøvningskarakteristika af iloprost-opløsningen, er ikke klarlagt.

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Tilstande hvor Iloprost "Zentiva"' virkning på trombocytterne kunne forøge risikoen for blødning (f.eks. aktiv peptisk ulcus, traume, intrakraniel blødning)
* Alvorlig koronar hjertesygdom eller ustabil angina
* Myokardieinfarkt inden for de sidste 6 måneder
* Dekompenseret hjerteinsufficiens hvis ikke under nøje medicinsk overvågning
* Alvorlig arytmi
* Cerebrovaskulære hændelser (f.eks. transient iskæmisk anfald, slagtilfælde) inden for de sidste 3 måneder
* Pulmonal hypertension forårsaget af okklusiv venesygdom
* Medfødte eller erhvervede klapdefekter med klinisk relevante forstyrrelser af myokardiefunktionen, som ikke er relateret til pulmonal hypertension.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Brugen af Iloprost "Zentiva" anbefales ikke til patienter med ustabil pulmonal hypertension, med fremskredet svigt af højre hjertehalvdel. I tilfælde af forværring af svigt i den højre hjertehalvdel bør det overvejes at overføre patienten til anden medicinsk behandling.

Hypotension

Blodtrykket skal kontrolleres, når Iloprost "Zentiva"-behandlingen påbegyndes. Hos patienter med lavt systemisk blodtryk eller postural hypotension, eller som får lægemidler, der er kendt for at sænke blodtrykket, skal der udvises forsigtighed for at undgå yderligere hypotension. Iloprost "Zentiva"-behandling bør ikke påbegyndes hos patienter med et systolisk blodtryk på under 85 mm Hg.

Lægen bør være opmærksom på andre samtidigt forekommende sygdomstilstande eller lægemidler, der kan øge risikoen for hypotension og synkope (se pkt. 4.5).

Synkope

Den pulmonale vasodilatoriske effekt af inhaleret iloprost er kortvarig (1-2 timer). Synkope er et almindeligt symptom i forbindelse med selve sygdommen og kan også opstå under behandlingen. Patienter, som oplever synkoper i forbindelse med pulmonal hypertension, bør undgå usædvanlig anstrengelse, f.eks. under motion. Inden fysisk udfoldelse kan det hjælpe at inhalere. Den øgede forekomst af synkope kan afspejle terapeutiske huller, utilstrækkelig virkning og/eller forværring af sygdommen. Behovet for at tilpasse og/eller ændre behandlingen bør overvejes (se pkt. 4.8).

Patienter med respirationssygdomme

Inhalation af iloprost kan indebære risiko for udløsning af bronkospasmer, specielt hos patienter med bronkial hyperaktivitet (se pkt. 4.8). Desuden er udbyttet ved at anvende iloprost ikke blevet påvist hos patienter med samtidig kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL) og svær astma. Patienter med samtidige akutte pulmonale infektioner, KOL og svær astma bør overvåges omhyggeligt.

Pulmonal veno-okklusiv sygdom

Pulmonale vasodilatorer kan i betydelig grad forværre den kardiovaskulære status hos patienter med pulmonal veno-okkulusiv sygdom. Hvis der opstår tegn på pulmonalt ødem, bør muligheden for associeret pulmonal veno-okklusiv sygdom overvejes og behandling med Iloprost "Zentiva" bør seponeres.

Behandlingsafbrydelse

I tilfælde af afbrydelse af Iloprost "Zentiva"-behandlingen er risikoen for *rebound* effekt ikke formelt udelukket. Patienten bør monitoreres omhyggeligt, når behandlingen med inhaleret iloprost standses, og en alternativ behandling bør overvejes hos kritisk syge patienter.

Nedsat nyre- eller leverfunktion

Data fra intravenøst indgivet iloprost indikerede, at eliminationen af iloprost reduceres hos patienter med hepatisk dysfunktion og hos patienter med dialysekrævende nyreinsufficiens (se pkt. 5.2). Forsigtig initial dosistitrering med doseringsintervaller på 3-4 timer anbefales (se pkt. 4.2).

Serumglukose-niveauer

Forlænget oral behandling med iloprostklatrate hos hunde op til 1 år blev associeret med lettere forøgede fasteværdier for serumglukose. Det kan ikke udelukkes, at dette også er relevant for mennesker i forlænget Iloprost "Zentiva"-behandling.

Uønsket udsættelse for Iloprost "Zentiva"

For at minimere utilsigtet udsættelse anbefales det at anvende Iloprost "Zentiva" med nebulisatorer med inhalationsudløste systemer (som f.eks. Breelib, I-Neb) og at sørge for god ventilation i rummet.

Nyfødte, spædbørn og gravide kvinder må ikke udsættes for Iloprost "Zentiva" i indåndingsluften.

Hud- og øjenkontakt, oral indtagelse

Iloprost "Zentiva"-inhalationsopløsning til nebulisatorer bør ikke komme i kontakt med hud og øjne; oral indtagelse af Iloprost "Zentiva"-opløsning bør undgås. Under inhalationsbehandlingerne bør man undgå at anvende ansigtsmasker, men kun mundstykket.

Iloprost "Zentiva" indeholder alkohol (ethanol)

Iloprost "Zentiva" 10 mikrogram/ml: Dette lægemiddel indeholder 0,75 mg alkohol (ethanol) pr. ml, svarende til 0,81 mg 96 % ethanol (v/v).

Iloprost "Zentiva" 20 mikrogram/ml: Dette lægemiddel indeholder 1,5 mg alkohol (ethanol) pr. ml, svarende til 1,62 mg 96 % ethanol (v/v).

Den mindre mængde alkohol i dette lægemiddel vil ikke have nogen nævneværdig effekt.

Skift til Breelib-nebulisatoren

Der er begrænsede data om anvendelse af Breelib-nebulisatoren. For en patient, der skifter fra et andet system til Breelib-nebulisatoren, skal den første inhalation foretages med Iloprost "Zentiva" 10 mikrogram/ml (1 ml-ampul), der leverer 2,5 mikrogram iloprost ved mundstykket, og under nøje lægelig overvågning, for at sikre, at den hurtigere inhalation, som Breelib giver, tåles af patienten. Den første administration af 2,5 mikrogram gælder også, selvom patienten allerede var stabil ved 5 mikrogram inhaleret med et andet system (se pkt. 4.2).

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Iloprost kan øge virkningen af vasodilatorer og antihypertensive midler og dermed øge risikoen for hypotension (se pkt. 4.4). Det anbefales at udvise forsigtighed, hvis Iloprost "Zentiva" gives sammen med andre antihypertensiva eller vasodilaterende stoffer, da justering af dosis kan være nødvendigt.

Da iloprost hæmmer trombocytternes funktion, kan dets anvendelse sammen medfølgende stoffer forstærke den iloprost-medierede hæmning af trombocytterne og dermed øge risikoen for blødning:

* Antikoagulantia som f.eks.:
  + Heparin
  + Orale antikoagulantia (enten af coumarin-typen eller direkte virkende)
* Andre hæmmere af trombocytaggregation som f.eks.:
  + Acetylsalicylsyre
  + Non-steroide anti-inflammatoriske lægemidler
  + Non-selektive phosphodiesterasehæmmere, som f.eks. pentoxifyllin
  + Selektive phosphodiesterase 3 (PDE3)-hæmmere, som f.eks. cilostazol eller anagrelid
  + Ticlopidin
  + Clopidogrel
  + Glycoprotein IIb/IIIa-antagonister, som f.eks.
  + Abciximab
  + Eptifibatid
  + Tirofiban
  + Defibrotid.

Omhyggelig monitorering i overensstemmelse med almindelig praksis af patienter, der tager antikoagulantia eller andre hæmmere af trombocytaggregation anbefales.

Intravenøs infusion af iloprost har hverken virkning på farmakokinetikken af multiple orale doser af digoxin eller på farmakokinetikken af samtidigt administreret vævs-plasminogenaktivator (t-PA) hos patienter. Selv om der ikke er udført kliniske studier, viste *in vitro*-studier, der undersøger iloprosts potentielle hæmmende virkning på cytokrom-P450-enzymernes aktivitet, at iloprost ikke forventes at have nogen relevant hæmmende effekt på lægemiddelmetabolisme via disse enzymer.

**4.6** **Fertilitet, graviditet og amning**

Fertile kvinder

Fertile kvinder bør anvende sikker kontraception under behandlingen med Iloprost "Zentiva".

Graviditet

Kvinder med pulmonal hypertension bør undgå en graviditet, da det kan føre til livstruende forværring af sygdommen.

Dyrestudier har påvist reproduktionspåvirkning (se pkt. 5.3).

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af iloprost til gravide kvinder. Hvis en graviditet forekommer, kan behandling med Iloprost "Zentiva" under graviditet overvejes, under hensyntagen til den potentielle fordel for moderen og kun efter omhyggelig vurdering af risk/benefit-forholdet, til de kvinder, der vælger at fortsætte graviditeten på trods af de kendte risici, som pulmonal hypertension har under graviditet.

Amning

Det er ukendt, om iloprost/metabolitter udskilles i human mælk. Der blev set meget lave niveauer af iloprost i mælken hos rotter (se pkt. 5.3). En potentiel risiko for det ammede barn kan ikke udelukkes, og det er bedst at lade være med at amme under Iloprost "Zentiva"-behandling.

Fertilitet

Dyrestudier har ikke vist nogen skadelig virkning af iloprost på fertilitet.

**4.7** **Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Iloprost "Zentiva" påvirker i væsentlig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner hos patienter, der oplever symptomer på hypotension, som f.eks. svimmelhed.

Der skal udvises forsigtighed ved behandlingens start, indtil alle virkninger på den enkelte patient er blevet fastslået.

**4.8 Bivirkninger**

Oversigt over sikkerhedsprofilen

Foruden lokale virkninger, der forekommer som resultat af indtagelse af iloprost ved inhalation, er bivirkninger fra iloprost som f.eks. hoste, relateret til de farmakologiske egenskaber af prostacykliner.

De hyppigste bivirkninger (≥20 %), der er set i kliniske forsøg, omfatter vasodilatation (herunder hypotension), hovedpine og hoste. De alvorligste bivirkninger var hypotension, blødning og bronkospasmer.

Bivirkningstabel

Bivirkningerne nedenfor er baseret på de samlede data fra fase II og III kliniske studier med 131 patienter, som tog iloprost, og på data fra overvågningen efter markedsføringen. Hyppigheden af bivirkningerne angives som: Meget almindelig (≥1/10) og almindelig (≥1/100 til <1/10). De bivirkninger, der er set efter markedsføringen, og hvor hyppigheden ikke har kunnet fastslås ud fra data fra de kliniske studier, er anført under "Hyppighed ikke kendt".

Bivirkningerne vises inden for hvert hyppighedsområde efter faldende alvorlighed.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse**  **(MedDRA)** | **Meget almindelig** | **Almindelig** | **Ikke kendt** |
| **Blod og lymfesystem** | Blødning\*§ |  | Trombocytopeni |
| **Immunsystemet** |  |  | Overfølsomhed |
| **Nervesystemet** | Hovedpine | Svimmelhed |  |
| **Hjerte** |  | Takykardi Palpitationer |  |
| **Vaskulære sygdomme** | Vasodilatation Flushing | Synkope§ (se pkt. 4.4) Hypotension\* |  |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** | Ubehag i brystet/  brystsmerter  Hoste | Dyspnø  Faryngo-laryngeal smerte  Halsirritation | Bronkospasme\* (se pkt. 4.4)  Hvæsende vejrtrækning |
| **Mave-tarm-kanalen** | Kvalme | Diarré  Opkastning  Mund- og tungeirritation herunder smerter | Dysgeusi |
| **Hud og subkutane væv** |  | Udslæt |  |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** | Kæbesmerter/  trismus |  |  |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrations-stedet** | Perifert ødem§ |  |  |

\* Livstruende og/eller letale tilfælde er set.

§ se pkt. ”Beskrivelse af udvalgte bivirkninger”

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Blødning (mest epistaxis og hæmoptyse) var meget almindelig som forventet i denne patientgruppe, hvor en stor del af patienterne samtidig tager antikoagulantia. Risikoen for blødning kan være øget hos patienter, som samtidig får mulige hæmmere af trombocytaggregationen eller antikoagulantia (se pkt. 4.5). Letale tilfælde inkluderede cerebral og intrakraniel blødning.

Synkope er et hyppigt symptom på selve sygdommen, men kan også optræde under behandlingen med Iloprost "Zentiva". En øget forekomst af synkope kan skyldes en forværring af sygdommen eller utilstrækkelig effektivitet af produktet (se pkt. 4.4).

I kliniske forsøg sås perifert ødem hos 12,2 % af patienterne på iloprost og 16,2 % af patienter på placebo. Perifert ødem er et meget almindeligt symptom på selve sygdommen, men kan også forekomme under behandlingen. Perifert ødem kan skyldes en forværring af sygdommen eller utilstrækkelig effektivitet af produktet.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

Symptomer

Tilfælde af overdosering er rapporteret. Symptomerne på overdosering er hovedsageligt relateret til iloprosts vasodilaterende virkning. Hyppigt observerede symptomer efter overdosering er svimmelhed, hovedpine, flushing, kvalme, kæbe- eller rygsmerter. Potentielt kan hypotension, blodtryksstigning, bradykardi eller takykardi, opkastning, diarré samt ekstremitetssmerter også forekomme.

Behandling

En specifik antidot kendes ikke. Det anbefales at afbryde inhalationsbehandlingen, overvåge patienten og tage symptomatiske forholdsregler.

**4.10 Udlevering**

BEGR – kun til sygehuse

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**Farmakoterapeutisk klassifikation: Antithrombosemidler, trombocytaggregationshæmmere eksklusive Heparin. ATC-kode: B01AC11.

Iloprost, det aktive stof i Iloprost "Zentiva", er en syntetisk prostacyklin-analog. Følgende farmakologiske virkninger er blevet observeret *in vitro*:

* Hæmning af trombocytaggregation, trombocytadhæsion og release-reaktion
* Dilatation af arterioler og venoler
* Forøgelse af kapillær densitet og reduktion af forøget vaskulær permeabilitet forårsaget af mediatorer som f.eks. serotonin eller histamin i mikrokredsløbet
* Stimulation af det endogene fibrinolytiske potentiale

De farmakologiske virkninger efter inhalation af Iloprost "Zentiva" er:

Der forekom direkte vasodilatation af det pulmonale arterieleje med konsekutiv signifikant forbedring af det pulmonale arterietryk, den pulmonale vaskulære modstand og hjertets minutvolumen så vel som iltmætningen i blandet venøst blod.

I et lille, randomiseret, 12-ugers dobbeltblindet, placebokontrolleret studie (STEP-studiet) tålte 34 patienter, som havde fået 125 mg bosentan 2 gange dagligt i mindst 16 uger, og som var i en stabil hæmodynamisk tilstand inden rekrutteringen, tilføjelse af inhaleret iloprost i koncentrationen 10 mikrogram/ml (op til 5 mikrogram 6-9 gange pr. dag i de vågne timer). Den gennemsnitlige inhalerede dosis pr. dag var 27 mikrogram, og det gennemsnitlige antal inhalationer pr. dag var 5,6. De akutte bivirkninger hos patienter, som samtidig fik bosentan og iloprost, svarede til de bivirkninger, der blev set i det mere omfattende fase III-studie med patienter, der kun fik iloprost. Der kan ikke drages nogen sikre konklusioner omkring virkningen af kombinationen, da populationsstørrelsen var begrænset og studiet kortvarigt.

Der er ingen tilgængelige data fra observationer af patienter i kliniske forsøg, der direkte sammenligner den akutte hæmodynamiske respons efter intravenøs og inhaleret administration af iloprost. De observerede hæmodynamiske virkninger tyder på en akut respons på de pulmonale kar, hvor den bedste virkning kom efter inhalationsbehandling. Den pulmonale vasodilatoriske virkning af hver enkelt inhalation finder sit niveau inden for 1-2 timer.

Imidlertid betragtes den forudsagte værdi af disse data vedrørende akut hæmodynamisk virkning som værende af begrænset værdi, da akut respons ikke i alle tilfælde stemmer overens med fordelen på langt sigt af behandlingen med inhaleret iloprost.

Effekt hos voksne patienter med pulmonal hypertension

Et randomiseret, dobbelt-blindt, multi-center, placebo-kontrolleret fase III-forsøg (studie RRA02997) er foretaget med 203 voksne patienter (inhaleret iloprost i koncentrationen 10 mikrogram/ml: n = 101; placebo n = 102) med stabil pulmonal hypertension. Patienternes nuværende behandling, som kunne omfatte en kombination af antikoagulantia, vasodilatorer (f.eks. calciumblokkere), diuretika, ilt og digitalis, men ikke PGI2 (prostacyklin eller analoger) blev suppleret med inhaleret iloprost (eller placebo). 108 af de inkluderede patienter havde diagnosen primær pulmonal hypertension, 95 havde sekundær pulmonal hypertension, hvoraf 56 var forbundet med kronisk tromboembolisk sygdom, 34 med bindevævssygdom (herunder CREST og sklerodermi) og 4 betragtedes som relateret til appetitdæmpende lægemiddel. Den 6 minutters *baseline*-gangtest viste en moderat motionsindskrænkning: i iloprost-gruppen var middelværdien 332 meter (median: 340 meter), og i placebogruppen var middelværdien 315 meter (median 321 meter). I iloprost-gruppen var den gennemsnitlige dosis, der blev inhaleret dagligt, 30 mikrogram (område 12,5 til 45 mikrogram/dag). Det primære effekt-*endpoint*, der var defineret for dette studie, var et samlet responskriterium bestående af en bedring af motionskapaciteten (6 minutters gangtest) efter 12 uger med mindst 10 % i forhold til *baseline*, og en bedring med mindst én NYHA-klasse efter 12 uger i forhold til *baseline*, samt hverken forværring af den pulmonale hypertension eller død inden for de 12 uger. Målopfyldelsen på iloprost var 16,8 % (17/101) og for placebogruppen 4,9 % (5/102) (p=0,007).

I iloprost-gruppen var middelændringen fra *baseline* i den 6 minutters gangtest en øgning på 22 meter efter 12 ugers behandling (-3,3 meter i placebogruppen; Der er ingen databeregninger for død eller manglende værdier).

I iloprost-gruppen bedredes NYHA-klassen hos 26 % af patienterne (placebo: 15 %) (p=0,032), var uændret hos 67,7 % af patienterne (placebo: 76 %) og forværredes hos 6,3 % af patienterne (placebo: 9 %). De invasive hæmodynamiske parametre blev vurderet ved *baseline* og efter 12 ugers behandling.

En analyse af undergruppen vist, at der ikke blev observeret nogen effekt sammenlignet med placebo ved den 6 minutters gangtest i undergruppen af patienter med sekundær pulmonal hypertension. Der blev observeret en middeløgning i den 6 minutters gangtest på 44,7 meter fra en *baseline*middelværdi på 329 meter ift. en ændring på -7,4 meter fra *baseline*middelværdien på 324 meter i placebogruppen (ingen databeregninger for død eller manglende værdier) i undergruppen på 49 patienter med primær pulmonal hypertension, som fik behandling med inhaleret iloprost i 12 uger (46 patienter i placebo- gruppen).

Pædiatrisk population

Der er ikke foretaget studier med iloprost hos børn med pulmonal hypertension.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Når iloprost i koncentrationen 10 mikrogram/ml indgives via inhalation hos patienter med pulmonal hypertension eller raske frivillige (iloprost-dosis ved mundstykket: 5 mikrogram: inhalationstid fra 4,6–10,6 min), blev der observeret gennemsnitlige serum-*peak*-koncentrationer på omkring 100 til 200 pikogram/ml ved afslutningen af inhalations­behandlingen. Disse koncentrationer falder med halveringstider på mellem cirka 5 og 25 minutter. Inden for 30 minutter til 2 timer efter afslutning på inhalationen kan iloprost ikke påvises i det centrale rum (kvantificeringsgrænse 25 pikogram/ml).

Fordeling

Der er ikke udført studier efter inhalation.

Efter intravenøs infusion var det tilsyneladende *steady state* fordelingsvolumen 0,6-0,8 l/kg hos sunde forsøgspersoner. Den totale plasmaproteinbinding af iloprost er uafhængig af koncentrationen i området 30-3.000 pikogram/ml og er ca. 60 %, af hvilke 75 % skyldes albuminbinding.

Biotransformation

Der er ikke udført studier for at undersøge iloprosts metabolisme efter inhalation af iloprost.

Efter intravenøs administration metaboliseres iloprost ekstensivt via ß-oxydering af carboxyl-sidekæden. Intet uomdannet stof elimineres. Hovedmetabolitten er tetranor-iloprost, som findes i urinen i fri og i konjugeret form. Som vist i dyreforsøg er tetranor-iloprost farmakologisk inaktiv. Resultater af *in vitro*-studier afslørede, at CYP 450-afhængig metabolisme kun spiller en mindre rolle i biotransformationen af iloprost. Desuden antyder *in vitro*-studier, at metaboliseringen af iloprost i lungerne er nogenlunde ens efter intravenøs indgivelse og inhalation.

Elimination

Der er ikke udført studier efter inhalation.

Hos forsøgspersoner med normal nyre- og leverfunktion karakteriseres dispositionen af iloprost efter intravenøs infusion i de fleste tilfælde af en tofaset profil med gennemsnitlige halveringstider på 3-5 minutter og 15-30 minutter. Den totale *clearance* af iloprost er ca. 20 ml/kg/min., hvilket tyder på ekstrahepatisk bidrag til metaboliseringen af iloprost.

Der blev udført et masse-balance-studie med 3H-iloprost hos sunde forsøgspersoner. Efter intravenøs infusion var *recovery* af total radioaktivitet 81 %, og *recovery* i urin og fæces henholdsvis 68 % og 12 %. Metabolitterne elimineres fra plasma og urin i 2 faser, for hvilke der er blevet beregnet halveringstider på ca. 2 og 5 timer (plasma) og 2 og 18 timer (urin).

Farmakokinetik efter brug af forskellige nebulisatorer

*Breelib-nebulisator*

I et randomiseret overkrydsningsstudie med 27 patienter, der var i stabil behandling med iloprost 10 mikrogram/ml inhaleret ved hjælp af I-Neb, blev farmakokinetikken efter inhalation af enkeltdoser af 2,5 eller 5 mikrogram iloprost med Breelib eller I-Neb AAD‑nebulisatoren undersøgt. Efter inhalation af disse doser med Breelib sås en dosisproportionel forøgelse af de maksimale plasmakoncentrationer (Cmax) og systemiske eksponeringer (AUC (0-tlast)).

Cmax og AUC (0-tlast) efter inhalation af 5 mikrogram iloprost, der blev administreret som iloprost 20 mikrogram/ml med Breelib, var hhv. 77 % og 42 % højere sammenlignet med inhalation af den samme dosis med iloprost 10 mikrogram/ml og I-Neb AAD-systemet.

Cmax og AUC (0-tlast) for iloprost efter inhalation med Breelib viste imidlertid stadigvæk værdier inden for det område, der blev observeret med iloprost 10 mikrogram/ml med andre inhalatorer på tværs af forskellige studier.

*I-Neb AAD-nebulisator*

Farmakokinetikken under de særlige studiebetingelser med forlænget inhalationstid blev undersøgt i et randomiseret overkrydsningsstudie med 19 raske, voksne mænd efter inhalation af enkeltdoser af iloprost 10 mikrogram/ml og iloprost 20 mikrogram/ml (dosis på 5 mikrogram iloprost ved mundstykket) med I-Neb. Der blev fundet sammenlignelige systemiske eksponeringer (AUC (0-tlast)) og ca. 30 % højere maksimale serumkoncentrationer (Cmax) efter inhalation af iloprost 20 mikrogram/ml sammenlignet med iloprost 10 mikrogram/ml, hvilket stemte overens med den observerede kortere inhalationstid med iloprost 20 mikrogram/ml.

Andre specielle populationer

*Nedsat nyrefunktion*

I et studie med intravenøs infusion af iloprost har patienter med nyreinsufficiens i slutstadiet, der gennemgik regelmæssig dialysebehandling, vist sig at have en signifikant lavere *clearance* (middel-CL = 5 ± 2 ml/min/kg) end observeret hos patienter med nyresvigt, som ikke gennemgik regelmæssig dialysebehandling (middel‑CL = 18 ± 2 ml/min/kg).

*Nedsat leverfunktion*

Da iloprost metaboliseres ekstensivt i leveren, bliver medikamentets plasmaniveauer påvirket af ændringer i leverfunktionen. I et studie, hvor der blev anvendt intravenøs infusion, blev der opnået resultater, der involverede 8 patienter, der led af levercirrose. Iloprosts middel-*clearance* vurderes til at være 10 ml/min/kg.

*Køn*

Køn er ikke af klinisk relevans i forbindelse med iloprosts farmakokinetik.

*Ældre*

Der er ingen tilgængelige farmakokinetiske data for ældre patienter.

**5.3** **Non-kliniske sikkerhedsdata**

Systemisk toksicitet

I studier omhandlende akut toksicitet forårsagede intravenøse og orale enkeltdoser af iloprost alvorlige symptomer på intoksikation eller død (intravenøse) ved doser i en størrelsesorden på ca. 2 gange den intravenøse terapeutiske dosis. Når den høje farmakologiske potens af iloprost og de absolutte doser, som terapeutiske formål kræver, tages i betragtning, indikerer resultaterne fra studierne omhandlende akut toksicitet ikke en risiko for akutte bivirkninger hos mennesker. Som forventet for prostacykliner fremkaldte iloprost hæmodynamiske virkninger (vasodilatation, rødmen af huden, hypotension, hæmning af trombocytfunktionen, respirationsbesvær) samt generelle tegn på intoksikation som f.eks. apati, gangforstyrrelser samt posturale ændringer.

Kontinuerlig intravenøs/subkutan infusion af iloprost i op til 26 uger hos gnavere og ikke-gnavere forårsagede ikke organtoksicitet ved dosisniveauer, som overskred den humane, terapeutiske, systemiske dosis mellem 14 og 47 gange (baseret på plasmaniveauer) Kun forventede farmakologiske virkninger som hypotension, rødmen af huden, dyspnø og forøget tarmmotilitet blev observeret.

I et kronisk inhalationsstudie med rotter over 26 uger blev den opnåelige dosis på

48,7 mikrogram/kg/dag observeret som et nul-effekt-niveau (NOAEL) (*no observed adverse effect level*). De systemiske eksponeringer overskred de terapeutiske eksponeringer hos mennesker efter inhalation med faktorer på mere end 10 (Cmax, kumulativ AUC).

Genotoksicitet, tumorgenicitet

*In vitro*- (bakterieceller, pattedyrsceller, humane lymfocytter) og *in vivo*-studier (mikronukleustest) vedrørende genotoksiske effekter har ikke vist tegn på mutagent potentiale.

Der blev ikke set noget tumorigent potentiale af iloprost i tumorgenicitetsstudier hos rotter og mus.

Reproduktionstoksicitet

I embryo- og føtotoksicitetsstudier hos rotter førte kontinuerlig intravenøs administration af iloprost til anomalier af enkelt-falankser i forpoterne hos nogle fostre/unger uafhængigt af dosis.

Disse forandringer betragtes ikke som teratogene effekter, men er sandsynligvis relateret til iloprost-induceret væksthæmning i den sene organogenese på grund af føtoplacentale hæmodynamiske ændringer. Der sås ingen forstyrrelser i den postnatale udvikling eller i forplantningsevnen hos det afkom, der blev opfostret, hvilket tyder på, at den observerede hæmning hos rotter blev kompenseret under den postnatale udvikling. I lignende embryotoksicitetsstudier hos kaniner og aber blev der ikke observeret sådanne anomalier i digiti eller andre større strukturelle abnormiteter, heller ikke efter betydeligt højere doser, som oversteg dosis til mennesker flere gange.

Hos rotter blev der observeret udskillelse af lave niveauer af iloprost og/eller metabolitter i mælken (mindre end 1 % af iloprost-dosen givet intravenøst). Der sås ingen forstyrrelser i den postnatale udvikling eller i forplantningsevnen hos dyr, der blev eksponeret for iloprost under diegivning.

Lokal tolerance, kontaktsensibilisering og antigenicitetspotentiale

I inhalationsstudier med rotter forårsagede administration af en iloprost-formulering med en koncentration på 20 mikrogram/ml i op til 26 uger ingen lokal irritation af de øvre og nedre luftveje.

En sensibilisering af huden (maksimeringstest) og et antigenicitetsstudie med marsvin viste intet sensibiliseringspotentiale.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Ethanol 96 %

Trometamol

Natriumchlorid

Saltsyre (til pH-justering)

Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

**6.3 Opbevaringstid**

Iloprost "Zentiva" 10 mikrogram/ml inhalationsvæske til nebulisator, opløsning

3 år

Iloprost "Zentiva" 20 mikrogram/ml inhalationsvæske til nebulisator, opløsning

5 år

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen. Må ikke nedfryses.

**6.5** **Emballagetype og pakningsstørrelser**

Iloprost "Zentiva" 10 mikrogram/ml inhalationsvæske til nebulisator, opløsning

Klar glasampul (hydrolytisk klasse I) med identificerende farve-ring (blå), indeholdende 1 ml opløsning (ekstraherbar volumen) i forseglet ampul pakket i blister og papæske.

Iloprost "Zentiva" 20 mikrogram/ml inhalationsvæske til nebulisator, opløsning

Klar glasampul (hydrolytisk klasse I) med identificerende farve-ringe (rød, gul), indeholdende 1 ml opløsning (ekstraherbar volumen) i forseglet ampul pakket i blister og papæske.

**Pakningsstørrelser**

10 mikrogram/ml

Pakningsstørrelser:

10×1 ml (2 blister med 5 ampuller), 30×1 ml (6 blister med 5 ampuller eller 5 blister med 6 ampuller), 40×1 ml (8 blister med 5 ampuller), 42×1 ml (8 blister med 5 ampuller og 1 blister med 2 ampuller eller 7 blister med 6 ampuller), 168×1 ml (33 blister med 5 ampuller og 1 blister med 3 ampuller eller 28 blister med 6 ampuller) og sampakning indeholdende 160 ampuller (4 indre æsker indeholdende 8 blister med 5 ampuller).

20 mikrogram/ml

Pakningsstørrelser:

30×1 ml (6 blister med 5 ampuller eller 5 blister med 6 ampuller), 42×1 ml (8 blister med 5 ampuller og 1 blister med 2 ampuller eller 7 blister med 6 ampuller), 168×1 ml (33 blister med 5 ampuller og 1 blister med 3 ampuller eller 28 blister med 6 ampuller) og sampakning indeholdende 160 ampuller (4 indre æsker indeholdende 8 blister med 5 ampuller).

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6** **Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Til hver inhalationsbehandling skal alt indholdet af én åben ampul Iloprost "Zentiva" overføres til medicineringskammeret umiddelbart inden brug.

Efter hver inhalationsbehandling skal eventuel opløsning, der er tilbage i nebulisatoren, kasseres. Desuden skal de anvisninger omkring hygiejne og rengøring af nebulisatorerne, der følger med fra fabrikanterne af udstyret, følges omhyggeligt.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Zentiva, k.s.

U Kabelovny 130

102 37 Prag 10 - Dolní Měcholupy

Tjekkiet

**Repræsentant**

Zentiva Denmark ApS

Høffdingsvej 34

2500 Valby

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

10 mikrogram/ml: 63523

20 mikrogram/ml: 63524

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

21. september 2021

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

16. december 2024