

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Poprost/RAFARM 10 microgram/ml nebuliser solution
Poprost/RAFARM 20 microgram/ml nebuliser solution

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Poprost/RAFARM 10 microgram/ml nebuliser solution
1 ml διαλύματος περιέχει 10 μικρογραμμάρια iloprost (ως iloprost trometamol).
Κάθε φύσιγγα με 1 ml διαλύματος περιέχει 10 μικρογραμμάρια iloprost.
Κάθε φύσιγγα με 2 ml διαλύματος περιέχει 20 μικρογραμμάρια iloprost.

Poprost/RAFARM 20 microgram/ml nebuliser solution
1 ml διαλύματος περιέχει 20 μικρογραμμάρια iloprost (ως iloprost trometamol).
Κάθε φύσιγγα με 1 ml διαλύματος περιέχει 20 μικρογραμμάρια iloprost.

Έκδοχο με γνωστή δράση

- Poprost/RAFARM 10 microgram/ml nebuliser solution:
Κάθε ml περιέχει 0,81 mg αιθανόλης 96% (ισοδύναμο με 0,75 mg αιθανόλης).
- Poprost/RAFARM 20 microgram/ml nebuliser solution:
Κάθε ml περιέχει 1,62 mg αιθανόλης 96% (ισοδύναμο με 1,50 mg αιθανόλης).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Διάλυμα για εισπνοή με εκνεφωτή.

Poprost/RAFARM 10 microgram/ml nebuliser solution
Διαυγές, άχρωμο διάλυμα.

Poprost/RAFARM 20 microgram/ml nebuliser solution
Διαυγές, άχρωμο έως ελαφρώς υποκίτρινο διάλυμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία ενηλίκων ασθενών με πρωτοπαθή πνευμονική υπέρταση, ταξινομημένη στη λειτουργική κατηγορία III του NYHA, για τη βελτίωση της ικανότητας για άσκηση και των συμπτωμάτων.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Φαρμακευτικό προϊόν	Κατάλληλη συσκευή εισπνοών (εκνεφωτής) για χρήση		
Poprost/RAFARM 10 microgram/ml nebuliser	Breelib	I-Neb AAD	Venta-Neb
Poprost/RAFARM 20 microgram/ml nebuliser	Breelib	I-Neb AAD	

Η έναρξη και η παρακολούθηση της χορήγησης του Proprost/RAFARM nebuliser solution πρέπει να γίνεται μόνο από ιατρό έμπειρο στη θεραπεία της πνευμονικής υπέρτασης.

Δοσολογία

Δόση ανά συνεδρία εισπνοών

Κατά την έναρξη της θεραπείας με Proprost/RAFARM nebuliser solution, η πρώτη εισπνεόμενη δόση πρέπει να είναι 2,5 μικρογραμμάρια iloprost όπως χορηγείται στο εξάρτημα στοματικής προσαρμογής του εκνεφωτή. Εάν αυτή η δόση είναι καλά ανεκτή, η δοσολογία θα πρέπει να αυξάνεται στα 5 μικρογραμμάρια iloprost και να διατηρείται στη δόση αυτή. Σε περίπτωση χαμηλής ανοχής της δόσης των 5 μικρογραμμάτων, η δόση θα πρέπει να μειώνεται στα 2,5 μικρογραμμάρια iloprost.

Ημερήσια δόση

Η δόση ανά συνεδρία εισπνοών πρέπει να χορηγείται 6 έως 9 φορές την ημέρα, ανάλογα με τις ανάγκες και την ανοχή κάθε ατόμου.

Διάρκεια θεραπείας

Η διάρκεια της θεραπείας εξαρτάται από την κλινική κατάσταση και εναπόκειται στην κρίση του ιατρού. Αν οι ασθενείς παρουσιάσουν επιδείνωση με τη θεραπεία αυτή, θα πρέπει να εξετασθεί η περίπτωση ενδοφλέβιας θεραπείας με προστακυκλίνη.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηπατική βλάβη

Η κάθαρση του iloprost είναι μειωμένη σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

Για να αποφευχθεί η ανεπιθύμητη συσσώρευση κατά τη διάρκεια της ημέρας, πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή στους ασθενείς αυτούς κατά την τιτλοδότηση της αρχικής δόσης. Αρχικά, θα πρέπει να χορηγούνται δόσεις των 2,5 μικρογραμμάτων iloprost χρησιμοποιώντας το Proprost/RAFARM 10 microgram/ml nebuliser solution με διαστήματα μεταξύ των χορηγήσεων 3-4 ωρών (αντιστοιχεί σε χορήγηση 6 φορές την ημέρα το μέγιστο). Στη συνέχεια, μπορεί να συντομευθούν τα διαστήματα μεταξύ των δόσεων, ανάλογα με την ανοχή κάθε ατόμου. Αν ενδείκνυται δόση έως 5 μικρογραμμάρια iloprost, θα πρέπει πάλι να επιλεγούν αρχικά διαστήματα μεταξύ των δόσεων 3-4 ωρών και να συντομευθούν ανάλογα με την ανοχή κάθε ατόμου. Συσσώρευση του iloprost μετά από αγωγή για αρκετές ημέρες δεν είναι πιθανή λόγω της ολονύκτιας διακοπής της χορήγησης του φαρμακευτικού προϊόντος.

Νεφρική βλάβη

Δεν υπάρχει ανάγκη προσαρμογής της δόσης σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης >30 ml/λεπτό (όπως προσδιορίζεται από την κρεατινίνη του ορού με χρήση της εξίσωσης των Cockcroft και Gault). Ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης ≤30 ml/λεπτό δεν εξετάστηκαν κατά τις κλινικές δοκιμές. Δεδομένα από ενδοφλέβια χορηγούμενο iloprost έδειξαν ότι η αποβολή μειώνεται σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια που χρειάζονται αιμοκάθαρση. Συνεπώς, οι ίδιες δοσολογικές υποδείξεις πρέπει να εφαρμοστούν, όπως σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια (βλ. παραπάνω).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Proprost/RAFARM nebuliser solution σε παιδιά ηλικίας έως 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα από ελεγχόμενες κλινικές μελέτες.

Τρόπος χορήγησης

Το Proprost/RAFARM προορίζεται για χορήγηση με εισπνοές μέσω νεφελοποίησης.

Για να ελαχιστοποιηθεί η πιθανότητα τυχαίας έκθεσης, συνιστάται η διατήρηση καλού αερισμού του χώρου.

Το έτοιμο για χρήση Proprost/RAFARM nebuliser solution χορηγείται με μια κατάλληλη συσκευή

εισπνοών (εκνεφωτή) (βλ. παρακάτω και παράγραφο 6.6).

Οι ασθενείς που έχουν σταθεροποιηθεί με τη χρήση ενός εκνεφωτή δεν πρέπει να κάνουν χρήση άλλου εκνεφωτή χωρίς την επίβλεψη του θεράποντα ιατρού, καθώς έχει αποδειχθεί ότι διαφορετικοί εκνεφωτές παράγουν αερολύματα με ελαφρώς διαφορετικά φυσικά χαρακτηριστικά και χορήγηση του διαλύματος η οποία μπορεί να είναι ταχύτερη (βλ. παράγραφο 5.2).

- **Breelib**

Το Breelib είναι ένα μικρό, φορητό σύστημα εκνεφωτή χειρός με τεχνολογία παλλόμενου πλέγματος.

Poprost/RAFARM 10 microgram/ml nebuliser solution (φύσιγγα του 1 ml) και Poprost/RAFARM 20 microgram/ml nebuliser solution

Το Poprost/RAFARM 10 microgram/ml nebuliser solution (φύσιγγα του 1 ml) χορηγεί 2,5 μικρογραμμάρια και το Poprost/RAFARM 20 microgram/ml nebuliser solution χορηγεί 5 μικρογραμμάρια στο εξάρτημα στοματικής προσαρμογής του εκνεφωτή Breelib,

Κατά την έναρξη της θεραπείας με Poprost/RAFARM nebuliser solution ή εάν ο ασθενής αλλάξει από μια εναλλακτική συσκευή, η πρώτη εισπνοή πρέπει να γίνεται με 1 φύσιγγα του 1 ml Poprost/RAFARM 10 microgram/ml nebuliser solution (βλ. παράγραφο 4.4). Εάν η εισπνοή με Poprost/RAFARM 10 microgram/ml nebuliser solution είναι καλά ανεκτή, η δόση θα πρέπει να αυξάνεται χρησιμοποιώντας Poprost/RAFARM 20 microgram/ml nebuliser solution. Αυτή η δόση θα πρέπει να διατηρείται. Σε περίπτωση χαμηλής ανοχής του Poprost/RAFARM 20 microgram/ml nebuliser solution, η δόση θα πρέπει να μειώνεται χρησιμοποιώντας μία φύσιγγα του 1 ml Poprost/RAFARM 10 microgram/ml nebuliser solution (βλ. παράγραφο 4.4).

Η διάρκεια μιας συνεδρίας εισπνοών με τον εκνεφωτή Breelib είναι περίπου 3 λεπτά, το οποίο αντικατοπτρίζει τον υψηλότερο ρυθμό χορήγησης του Breelib σε σύγκριση με άλλους εκνεφωτές.

Οι ασθενείς που ξεκινούν τη θεραπεία με Poprost/RAFARM nebuliser solution ή που αλλάζουν από εναλλακτική συσκευή στο Breelib θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά από τον θεράποντα ιατρό τους ώστε να διασφαλιστεί πως η δόση και η ταχύτητα της έγχυσης είναι καλά ανεκτά.

Κατά τη χρήση του εκνεφωτή Breelib, παρακαλείσθε να ακολουθείτε τις οδηγίες χρήσης που παρέχονται με τη συσκευή. Γεμίστε τον θάλαμο φαρμάκου με Poprost/RAFARM nebuliser solution ακριβώς πριν τη χρήση.

- **I-Neb AAD**

Το σύστημα I-Neb AAD είναι ένα φορητό σύστημα εκνεφωτή χειρός με τεχνολογία παλλόμενου πλέγματος. Αυτό το σύστημα παράγει σταγονίδια με τη βοήθεια υπερήχων, ωθώντας το διάλυμα διαμέσου ενός πλέγματος. Ο εκνεφωτής I-Neb AAD έχει αποδειχθεί ότι είναι κατάλληλος για τη χορήγηση του Poprost/RAFARM 10 microgram/ml nebuliser solution (φύσιγγα του 1 ml) και Poprost/RAFARM 20 microgram/ml nebuliser solution. Η Μέση Αεροδυναμική Διάμετρος Μάζας (MMAD) του αερολύματος μετρούμενη με χρήση των συστημάτων εκνέφωσης I-Neb που είναι εξοπλισμένα με δίσκο επιπέδου ισχύος 10 ήταν παρόμοια μεταξύ των διαλυμάτων iloprost 20 microgram/ml nebuliser solution (χρυσό πρόγραμμα) και iloprost 10 microgram/ml nebuliser solution (μωβ πρόγραμμα) (δηλ.: περίπου 2 μικρόμετρα), αλλά με ταχύτερη χορήγηση όταν χρησιμοποιείται το iloprost 20 microgram/ml nebuliser solution.

Η δόση που χορηγείται από το σύστημα I-Neb AAD ελέγχεται από τον θάλαμο φαρμάκου σε συνδυασμό με έναν δίσκο ελέγχου. Κάθε θάλαμος φαρμάκου είναι χρωματικά κωδικοποιημένος και έχει ένα δίσκο ελέγχου με την αντίστοιχη χρωματική κωδικοποίηση.

Poprost/RAFARM 10 microgram/ml nebuliser solution (φύσιγγα του 1 ml)

Κατά την έναρξη της θεραπείας με Poprost/RAFARM nebuliser solution με το σύστημα I-Neb, η πρώτη εισπνεόμενη δόση πρέπει να είναι 2,5 μικρογραμμάρια iloprost όπως χορηγείται στο εξάρτημα στοματικής προσαρμογής του εκνεφωτή χρησιμοποιώντας φύσιγγα του 1 ml του Poprost/RAFARM 10 microgram/ml nebuliser solution. Εάν αυτή η δόση είναι καλά ανεκτή, η δοσολογία θα πρέπει να αυξάνεται στα 5 μικρογραμμάρια iloprost χρησιμοποιώντας φύσιγγα του 1 ml του Poprost/RAFARM 10 microgram/ml nebuliser solution και να διατηρείται στη δόση αυτή. Σε περίπτωση χαμηλής ανοχής της δόσης των 5 μικρογραμμάρων, η δόση θα πρέπει να μειώνεται στα 2,5 μικρογραμμάρια iloprost.

Αυτός ο εκνεφωτής παρακολουθεί τον τύπο αναπνοής για να καθορίσει το χρόνο παλμού αερολύματος που απαιτείται για τη χορήγηση της προρυθμισμένης δόσης των 2,5 ή 5 μικρογραμμάρων iloprost.

Για τη δόση 2,5 μικρογραμμάρων του Poprost/RAFARM 10 microgram/ml nebuliser solution, χρησιμοποιείται ο θάλαμος φαρμάκου με το κλείστρο κόκκινου χρώματος μαζί με τον κόκκινο δίσκο ελέγχου.

Για τη δόση 5 μικρογραμμάρων του Poprost/RAFARM 10 microgram/ml nebuliser solution, χρησιμοποιείται ο θάλαμος φαρμάκου με το κλείστρο μωβ χρώματος μαζί με τον μωβ δίσκο ελέγχου.

Για κάθε συνεδρία εισπνοών με το I-Neb AAD, το περιεχόμενο μιας φύσιγγας με 1 ml Poprost/RAFARM 10 microgram/ml nebuliser solution, με μία έγχρωμη στρογγυλή κουκίδα (κίτρινη), μεταφέρεται στον θάλαμο φαρμάκου ακριβώς πριν τη χρήση.

Φαρμακευτικό προϊόν	Έγχρωμη στρογγυλή κουκίδα	Δοσολογία	I-Neb AAD Κλείστρο		Εκτιμώμενος χρόνος εισπνοής
			Κλείστρο θαλάμου φαρμάκου	Δίσκος ελέγχου	
Poprost/RAFARM 10 microgram/ml nebuliser solution	Φύσιγγα του 1 ml με μία κίτρινη στρογγυλή κουκίδα	2.5 µg	κόκκινο	κόκκινος	3.2 λεπτά
		5 µg	μωβ	μωβ	6.5 λεπτά

Ποprost/RAFARM 20 microgram/ml nebuliser solution

Μόνο ασθενείς που διατηρούνται στη δόση των 5 μικρογραμμαρίων και οι οποίοι έχουν επανειλημμένα παρουσιάσει παρατεταμένους χρόνους εισπνοής με το Ποprost/RAFARM 10 microgram/ml nebuliser solution, το οποίο θα μπορούσε να οδηγήσει σε ελλιπή εισπνοή, μπορούν να θεωρηθούν κατάλληλοι για αλλαγή στο Ποprost/RAFARM 20 microgram/ml nebuliser solution.

Είναι απαραίτητη η στενή επίβλεψη από τον θεράποντα γιατρό σε περίπτωση αλλαγής από το Ποprost/RAFARM 10 microgram/ml nebuliser solution στο Ποprost/RAFARM 20 microgram/ml nebuliser solution ώστε να ελέγχεται η οξεία ανοχή που σχετίζεται με το γρηγορότερο ρυθμό απελευθέρωσης του iloprost με τη διπλάσια συγκέντρωση.

Αυτός ο εκνεφωτής παρακολουθεί τον τύπο αναπνοής για να καθορίσει το χρόνο παλμού αερολύματος που απαιτείται για τη χορήγηση της προρυθμισμένης δόσης των 5 μικρογραμμαρίων iloprost.

Για τη δόση 5 μικρογραμμαρίων του Ποprost/RAFARM 20 microgram/ml nebuliser solution, χρησιμοποιείται ο θάλαμος φαρμάκου με το χρυσό κλείστρο χρυσού χρώματος μαζί με το χρυσό δίσκο ελέγχου.

Για κάθε συνεδρία εισπνοών με το I-Neb AAD, το περιεχόμενο μιας φύσιγγας με 1 ml Ποprost/RAFARM 20 microgram/ml nebuliser solution με μία έγχρωμη στρογγυλή κουκίδα (πορτοκαλί), μεταφέρεται στον θάλαμο φαρμάκου ακριβώς πριν από τη χρήση.

Φαρμακευτικό προϊόν	Έγχρωμη στρογγυλή κουκίδα φύσιγγας	Δοσολογία	I-Neb AAD	
			Κλείστρο θαλάμου φαρμάκου	Δίσκος ελέγχου
Ποprost/RAFARM 20 microgram/ml nebuliser solution	Φύσιγγα του 1 ml με μία πορτοκαλί στρογγυλή κουκίδα	5 µg	χρυσό	χρυσός

- **Venta-Neb**

Έχει αποδειχθεί ότι ο τροφοδοτούμενος από μπαταρία φορητός εκνεφωτής υπερήχου Venta-Neb είναι κατάλληλος για τη χορήγηση του iloprost (φύσιγγα των 2 ml). Η μετρηθείσα MMAD της σταγόνας του αερολύματος ήταν 2,6 μικρόμετρα.

Κατά την έναρξη της θεραπείας με Ποprost/RAFARM 10 microgram/ml nebuliser solution ή Ποprost/RAFARM 20 microgram/ml nebuliser solution με Venta-Neb, η πρώτη εισπνεόμενη δόση πρέπει να είναι 2,5 μικρογραμμάρια iloprost όπως χορηγείται στο εξάρτημα στοματικής προσαρμογής του εκνεφωτή χρησιμοποιώντας φύσιγγα των 2 ml του Ποprost/RAFARM 10 microgram/ml nebuliser solution. Εάν αυτή η δόση είναι καλά ανεκτή, η δοσολογία θα πρέπει να αυξάνεται στα 5 μικρογραμμάρια iloprost χρησιμοποιώντας φύσιγγα των 2 ml του Ποprost/RAFARM 10 microgram/ml nebuliser solution και να διατηρείται στη δόση αυτή. Σε περίπτωση χαμηλής ανοχής της δόσης των 5 μικρογραμμαρίων, η δόση θα πρέπει να μειώνεται στα 2,5 μικρογραμμάρια iloprost.

Για κάθε συνεδρία εισπνοών με το Venta-Neb, το περιεχόμενο μιας φύσιγγας με 2 ml Ποprost/RAFARM 10 microgram/ml nebuliser solution με μία έγχρωμη στρογγυλή κουκίδα (μπλε) μεταφέρεται στον θάλαμο φαρμάκου του εκνεφωτή ακριβώς πριν τη χρήση.

Μπορούν να λειτουργήσουν δύο προγράμματα:

P1 Πρόγραμμα 1: 5 μικρογραμμάρια δραστικής ουσίας στο εξάρτημα στοματικής προσαρμογής, 25 κύκλοι εισπνοής.

P2 Πρόγραμμα 2: 2,5 μικρογραμμάρια δραστικής ουσίας στο εξάρτημα στοματικής προσαρμογής, 10 κύκλοι εισπνοής.

Η επιλογή του προρυθμισμένου προγράμματος γίνεται από το γιατρό.

Το Venta-Neb προτρέπει τον ασθενή να εισπνεύσει με ένα οπτικό και ένα ηχητικό σήμα. Σταματά μετά τη χορήγηση της εκ των προτέρων ρυθμισμένης δόσης.

Για τη λήψη του βέλτιστου μεγέθους σταγόνας για τη χορήγηση του Iloprost/RAFARM 10 microgram/ml nebuliser solution, πρέπει να χρησιμοποιηθεί ο πράσινος ρυθμιστής. Για λεπτομέρειες, ανατρέξτε στο εγχειρίδιο οδηγιών του εκνεφωτή Venta-Neb.

Φαρμακευτικό προϊόν	Φύσιγγα με έγχρωμη στρογγυλή κουκίδα	Δόση iloprost στο εξάρτημα στοματικής προσαρμογής	Υπολογισμένος χρόνος εισπνοής
Iloprost/RAFARM 10 microgram/ml nebuliser solution	Φύσιγγα λευκή 2 ml -μπλε στρογγυλή κουκίδα	2,5 µg 5 µg	4 λεπτά 8 λεπτά

Άλλα συστήματα εκνέφωσης

Η αποτελεσματικότητα και η ανοχή του εισπνεόμενου iloprost, όταν χορηγείται με άλλα συστήματα εκνέφωσης, τα οποία προσφέρουν διαφορετικά χαρακτηριστικά εκνέφωσης του iloprost, δεν έχουν αποδειχθεί.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

- Καταστάσεις όπου οι επιδράσεις του iloprost στα αιμοπετάλια αυξάνουν τον κίνδυνο αιμορραγίας (π.χ. ενεργά πεπτικά έλκη, τραύμα, ενδοκρανιακή αιμορραγία).
- Σοβαρή στεφανιαία νόσος ή ασταθής στηθάγχη.
- Έμφραγμα του μυοκαρδίου εντός των προηγούμενων έξι μηνών.
- Καρδιακή ανεπάρκεια μη αντιρροπούμενη, αν δεν είναι υπό στενή ιατρική παρακολούθηση.
- Σοβαρές αρρυθμίες.
- Αγγειακά εγκεφαλικά συμβάματα (π.χ. παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο, εγκεφαλικό επεισόδιο) εντός των προηγούμενων 3 μηνών.
- Πνευμονική υπέρταση λόγω φλεβοαποφρακτικής νόσου.
- Συγγενείς ή επίκτητες βαλβιδικές ανωμαλίες με κλινικά σημαντικές διαταραχές στη λειτουργία του μυοκαρδίου που δεν σχετίζονται με πνευμονική υπέρταση.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Η χρήση του Iloprost/RAFARM nebuliser solution δε συνιστάται σε ασθενείς με ασταθή πνευμονική υπέρταση, με προχωρημένη ανεπάρκεια της δεξιάς καρδιάς. Σε περίπτωση επιδείνωσης της ανεπάρκειας της δεξιάς καρδιάς, θα πρέπει να εξετασθεί η περίπτωση μετάβασης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

Υπόταση

Η αρτηριακή πίεση θα πρέπει να ελέγχεται με την έναρξη του Iloprost/RAFARM nebuliser solution. Σε ασθενείς με χαμηλή συστηματική αρτηριακή πίεση και σε ασθενείς με ορθοστατική υπόταση ή που λαμβάνουν φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστά ότι μειώνουν τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης, θα πρέπει να λαμβάνεται μέριμνα ώστε να προλαμβάνεται η περαιτέρω υπόταση. Δεν πρέπει να ξεκινά η χορήγηση του Iloprost/RAFARM nebuliser solution σε ασθενείς με συστολική αρτηριακή πίεση μικρότερη από 85 mmHg.

Οι γιατροί θα πρέπει να είναι ενήμεροι ως προς την παρουσία ταυτόχρονων καταστάσεων ή φαρμακευτικών προϊόντων που μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο της υπότασης και του συγκοπτικού επεισοδίου (βλ. παράγραφο 4.5).

Συγκοπή

Το πνευμονικό αγγειοδιασταλτικό αποτέλεσμα του εισπνεόμενου iloprost είναι βραχείας διάρκειας (μίας έως δύο ωρών). Η συγκοπή είναι ένα κοινό σύμπτωμα της ίδιας της ασθένειας και μπορεί επίσης να συμβεί υπό θεραπεία. Ασθενείς με ιστορικό λιποθυμιών σχετιζομένων με πνευμονική υπέρταση πρέπει να αποφεύγουν κάθε μορφή ασυνήθους έντασης, για παράδειγμα κατά τη διάρκεια σωματικής άσκησης. Μπορεί να είναι ωφέλιμες οι εισπνοές πριν από τη σωματική άσκηση. Η αυξημένη εμφάνιση λιποθυμίας μπορεί να αντανακλά θεραπευτικά κενά, ανεπαρκή αποτελεσματικότητα ή/και χειροτέρευση της ασθένειας και θα πρέπει να εξετάζεται η ανάγκη προσαρμογής ή/και αλλαγής της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.8).

Ασθενείς με παθήσεις του αναπνευστικού συστήματος

Η εισπνοή του iloprost μπορεί να ενέχει τον κίνδυνο πρόκλησης βρογχόσπασμου, ειδικά σε ασθενείς με βρογχική υπεραντιδραστικότητα (βλ. παράγραφο 4.8). Επιπλέον, το όφελος του iloprost δεν έχει αποδειχθεί σε ασθενείς με συνυπάρχουσα χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) και σοβαρό άσθμα. Ασθενείς με συνυπάρχουσες οξείες πνευμονικές λοιμώξεις, ΧΑΠ και σοβαρό άσθμα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά.

Πνευμονική φλεβο-αποφρακτική νόσος

Τα αγγειοδιασταλτικά των πνευμονικών αγγείων μπορεί να επιδεινώσουν σημαντικά την καρδιαγγειακή κατάσταση των ασθενών με πνευμονική φλεβοαποφρακτική νόσο. Εάν εμφανιστούν σημεία πνευμονικού οιδήματος, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η πιθανότητα σχετιζόμενης πνευμονικής φλεβοαποφρακτικής νόσου και η θεραπεία με το iloprost θα πρέπει να διακοπεί.

Διακοπή της θεραπείας

Σε περίπτωση διακοπής της θεραπείας με το iloprost, ο κίνδυνος φαινομένου οξείας επιδείνωσης δεν μπορεί να αποκλειστεί επίσημα. Θα πρέπει να λαμβάνει χώρα προσεκτική παρακολούθηση του ασθενούς όταν σταματήσει η θεραπεία με εισπνοές του iloprost και θα πρέπει να μελετηθεί η περίπτωση εναλλακτικής θεραπείας σε βαριά ασθενείς.

Νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία

Δεδομένα από ενδοφλέβια χορηγούμενο iloprost έδειξαν ότι η κάθαρση του iloprost μειώνεται σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία και σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια που χρειάζονται αιμοκάθαρση (βλ. παράγραφο 5.2). Συνιστάται προσεκτική τιτλοδότηση της αρχικής δόσης χρησιμοποιώντας χρονικά διαστήματα μεταξύ των δόσεων 3-4 ωρών (βλ. παράγραφο 4.2).

Επίπεδα γλυκόζης στον ορό

Παρατεταμένη χορήγηση από του στόματος iloprost clathrate σε σκύλους για διάστημα έως ενός έτους συσχετίστηκε με ελαφρώς αυξημένα επίπεδα γλυκόζης στον ορό επί νηστικού ζώου. Δεν μπορεί να αποκλειστεί η περίπτωση να ισχύει αυτό και για τους ανθρώπους σε περίπτωση παρατεταμένης θεραπείας με iloprost.

Ανεπιθύμητη έκθεση στο Iloprost/RAFARM nebuliser solution

Για να ελαχιστοποιηθεί η πιθανότητα τυχαίας έκθεσης, συνιστάται η χρήση του Iloprost/RAFARM nebuliser solution με εκνεφωτές που διαθέτουν συστήματα ενεργοποίησης μέσω της εισπνοής (όπως Breelib ή I-Neb) και η διατήρηση καλού αερισμού του χώρου. Νεογνά, βρέφη και έγκυες γυναίκες δεν πρέπει να εκτίθενται στο Iloprost/RAFARM nebuliser solution μέσω του αέρα του περιβάλλοντος.

Επαφή με το δέρμα και τα μάτια, λήψη από το στόμα

Το Iloprost/RAFARM nebuliser solution δεν θα πρέπει να έλθει σε επαφή με το δέρμα και τα μάτια. Η λήψη του διαλύματος Iloprost/RAFARM nebuliser solution από το στόμα πρέπει να αποφεύγεται. Κατά τη διάρκεια της συνεδρίας των εισπνοών, πρέπει να αποφεύγεται η μάσκα προσώπου και να χρησιμοποιείται μόνον ένα εξάρτημα στοματικής προσαρμογής.

Το Iloprost/RAFARM nebuliser solution περιέχει αιθανόλη

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει μικρή ποσότητα αιθανόλης (αλκοόλης), μικρότερη από 100mg ανά δόση.

Αλλαγή στον εκνεφωτή Breelib

Υπάρχουν περιορισμένα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τη χρήση του εκνεφωτή Breelib. Για ασθενείς οι οποίοι αλλάζουν από μια εναλλακτική συσκευή στον εκνεφωτή Breelib, η πρώτη εισπνοή πρέπει να γίνεται με Iloprost/RAFARM 10 microgram/ml nebuliser solution (φύσιγγα του 1 ml) το οποίο χορηγεί 2,5 μικρογραμμάρια Iloprost στο εξάρτημα στοματικής προσαρμογής και υπό στενή ιατρική παρακολούθηση για να διασφαλιστεί ότι η ταχύτερη εισπνοή που χορηγείται από το Breelib είναι καλά ανεκτή. Η πρώτη δόση με τα 2,5 μικρογραμμάρια θα πρέπει να γίνεται ακόμα και αν οι ασθενείς είχαν ήδη σταθεροποιηθεί με 5 μικρογραμμάρια εισπνεόμενα με μια εναλλακτική συσκευή (βλ. παράγραφο 4.2).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Το Iloprost ενδέχεται να ενισχύσει τη δράση των αγγειοδιασταλτικών και των αντιυπερτασικών παραγόντων και στη συνέχεια να ευνοήσει τον κίνδυνο για υπόταση (βλ. παράγραφο 4.4). Συνιστάται προσοχή σε περίπτωση συγχρόνησης του Iloprost με άλλους αντιυπερτασικούς ή αγγειοδιασταλτικούς παράγοντες, καθώς ενδέχεται να απαιτείται προσαρμογή της δόσης.

Αφού το Iloprost αναστέλλει τη λειτουργία των αιμοπεταλίων, η χρήση του μαζί με τις παρακάτω ουσίες μπορεί να ενισχύσει την αναστολή των αιμοπεταλίων που γίνεται δια μέσου του Iloprost συνεπώς αυξάνοντας τον κίνδυνο για αιμορραγία:

- αντιπηκτικά, όπως
 - ηπαρίνη,
 - από του στόματος αντιπηκτικά (είτε κουμαρινικά είτε άμεσα),
- ή άλλους αναστολείς της συσσώρευσης αιμοπεταλίων, όπως
 - ακετυλοσαλικυλικό οξύ,
 - μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φαρμακευτικά προϊόντα,
 - μη εκλεκτικοί αναστολείς φωσφοδιεστεράσης, όπως η πεντοξιφυλλίνη
 - εκλεκτικοί αναστολείς φωσφοδιεστεράσης 3 (PDE3), όπως
 - σιλοσταζόλη ή αναγρελίδη, τικλοπιδίνη,
 - κλοπιδογρέλη,
 - αναστολείς της γλυκοπρωτεΐνης IIb/IIIa, όπως αμπιξιμάμπη, επιφιβατίδη, τιροφιβάνη
 - δεφιβροτίδη

Συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση ασθενών που λαμβάνουν αντιπηκτικά ή άλλους αναστολείς

της συσσώρευσης αιμοπεταλίων, σύμφωνα με τη συνήθη ιατρική πρακτική.

Ενδοφλέβια έγχυση του iloprost δεν έχει επίδραση ούτε στη φαρμακοκινητική πολλαπλών δόσεων διγοξίνης από του στόματος ούτε στη φαρμακοκινητική συγχορηγούμενου ιστικού ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (t-PA) σε ασθενείς. Παρότι δεν έχουν διεξαχθεί κλινικές μελέτες, *in vitro* μελέτες που διερεύνησαν την ανασταλτική δράση του iloprost στη δραστηριότητα των ενζύμων του P450 απεκάλυψαν ότι δεν θα πρέπει να αναμένεται σημαντική αναστολή του μεταβολισμού φαρμάκων μέσω των ενζύμων αυτών από το iloprost.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης

Οι γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματικά αντισυλληπτικά μέτρα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Iloprost/RAFARM nebuliser solution.

Κύηση

Οι γυναίκες με πνευμονική υπέρταση (ΠΥ) θα πρέπει να αποφύγουν την εγκυμοσύνη καθώς μπορεί να οδηγήσει σε απειλητική για τη ζωή επιδείνωση της νόσου.

Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει επιδράσεις στην αναπαραγωγή (βλ. παράγραφο 5.3).

Είναι περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση του iloprost στην έγκυο γυναίκα. Αν συμβεί εγκυμοσύνη, λαμβάνοντας υπόψη το δυνητικό όφελος για τη μητέρα, η χρήση του iloprost κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μπορεί να εξετάζεται, μόνο μετά από προσεκτική αξιολόγηση οφέλους-κινδύνου, σε εκείνες τις γυναίκες που θα επιλέξουν να συνεχίσουν την εγκυμοσύνη τους, παρά τους γνωστούς κινδύνους της πνευμονικής υπέρτασης κατά τη διάρκεια της κύησης.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το iloprost/οι μεταβολίτες απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Πολύ χαμηλά επίπεδα iloprost στο γάλα παρατηρήθηκαν σε αρουραίους (βλ. παράγραφο 5.3). Ο δυνητικός κίνδυνος για το βρέφος που θηλάζει δεν μπορεί να αποκλειστεί και είναι προτιμότερο να αποφεύγεται ο θηλασμός κατά τη διάρκεια της θεραπείας με iloprost.

Γονιμότητα

Μελέτες σε ζώα δεν έχουν δείξει βλαβερή επίδραση του iloprost στη γονιμότητα.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το iloprost έχει σημαντική επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων για ασθενείς που εμφανίζουν υποτασικά συμπτώματα όπως ζάλη.

Προσοχή θα πρέπει να ασκείται κατά την έναρξη της θεραπείας μέχρι να καθοριστούν οποιεσδήποτε επιδράσεις στο άτομο.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Εκτός των τοπικών επιδράσεων που προκύπτουν από τη χορήγηση του iloprost μέσω εισπνοής, όπως βήχας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες με το iloprost σχετίζονται με τις φαρμακολογικές ιδιότητες των προστακυκλινών.

Οι πιο συχνά παρατηρούμενες σε κλινικές δοκιμές ανεπιθύμητες ενέργειες ($\geq 20\%$) περιλαμβάνουν αγγειοδιαστολή (συμπεριλαμβανομένης της υπότασης), κεφαλαλγία και βήχα. Οι πιο σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν υπόταση, αιμορραγικά επεισόδια και βρογχόσπασμος.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται παρακάτω βασίζονται σε αρθροιστικά δεδομένα κλινικών μελετών από κλινικές δοκιμές φάσης II και III με 131 ασθενείς που λαμβάνουν το φαρμακευτικό προϊόν και σε δεδομένα από την παρακολούθηση του φαρμάκου μετά την κυκλοφορία του στην αγορά. Οι συχνότητες των ανεπιθύμητων ενεργειών ορίζονται ως πολύ συχνές ($\geq 1/10$) και συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρουσιάστηκαν μόνο κατά την μετεγκριτική παρακολούθηση και για τις οποίες δεν μπορεί να εκτιμηθεί η συχνότητα από τα δεδομένα των κλινικών δοκιμών, είναι κατηγοριοποιημένες υπό το «Συχνότητα μη γνωστή».

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Κατηγορία/οργανικό σύστημα (MedDRA)	Πολύ συχνές (≥1/10)	Συχνές (≥1/100 έως <1/10)	Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Αιμορραγικά επεισόδια*		Θρομβοπενία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος			Υπερευαισθησία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία	Ζάλη	
Καρδιακές διαταραχές		Ταχυκαρδία Αίσθημα παλμών	
Αγγειακές διαταραχές	Αγγειοδιαστολή Εξάψεις	Λιποθυμία (βλ. παράγραφο 4.4) Υπόταση*	
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Δυσφορία στο στήθος/θωρακικό άλγος Βήχας	Δύσπνοια Φαρυγγολαρυγγικός πόνος Ερεθισμός του λαιμού	Βρογχόσπασμος* (βλ. παράγραφο 4.4) / Συριγμός
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Ναυτία	Διάρροια Εμετός Ερεθισμός του στόματος και της γλώσσας συμπεριλαμβανομένου πόνου	Δυσγευσία
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Εξάνθημα	
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Πόνος στη γνάθο/τρισμός		
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Περιφερικό οίδημα		

* Έχουν αναφερθεί απειλητικά για τη ζωή και/ή θανατηφόρα περιστατικά.
§ βλ. παράγραφο «Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών»

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Αιμορραγικά επεισόδια (κυρίως επίσταξη και αιμόπτυση) ήταν πολύ συχνά, όπως αναμενόταν σε αυτό τον πληθυσμό ασθενών με υψηλή αναλογία ασθενών στους οποίους συγχορηγούνται αντιπηκτικά. Ο κίνδυνος αιμορραγίας μπορεί να είναι αυξημένος σε ασθενείς στους οποίους συγχορηγούνται δυναμικοί αναστολείς της συσσώρευσης αιμοπεταλίων ή αντιπηκτικά (βλ. παράγραφο 4.5). Τα θανατηφόρα περιστατικά περιλάμβαναν εγκεφαλική και ενδοκρανιακή αιμορραγία.

Η συγκοπή είναι συχνό σύμπτωμα της ίδιας της νόσου, αλλά μπορεί να συμβεί και κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Η αυξημένη εμφάνιση συγκοπής μπορεί να συσχετιστεί με την επιδείνωση της νόσου ή την ανεπαρκή αποτελεσματικότητα του προϊόντος (βλ. παράγραφο 4.4).

Στις κλινικές δοκιμές, αναφέρθηκε περιφερικό οίδημα στο 12,2 % των ασθενών που λάμβαναν iloprost και στο 16,2 % των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Το περιφερικό οίδημα είναι ένα πολύ συχνό σύμπτωμα της ίδιας της νόσου, αλλά μπορεί να συμβεί και κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Η εμφάνιση περιφερικού οιδήματος μπορεί να συσχετιστεί με την επιδείνωση της νόσου ή την ανεπαρκή αποτελεσματικότητα του προϊόντος.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας στο φαρμακευτικό προϊόν είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους/κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται παρακάτω

Ελλάδα

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284

GR-15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 21 32040380/337

Φαξ: + 30 21 06549585

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>.

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα

Αναφέρθηκαν περιπτώσεις υπερδοσολογίας. Τα συμπτώματα της υπερδοσολογίας σχετίζονται κυρίως με την αγγειοδιασταλτική δράση του iloprost. Τα συμπτώματα που παρατηρούνται συχνά μετά την υπερδοσολογία είναι η ζάλη, η κεφαλαλγία, η έξαψη, η ναυτία, και ο πόνος στη γνάθο ή στην πλάτη. Ενδέχεται επίσης να εμφανιστεί υπόταση, αύξηση της αρτηριακής πίεσης, βραδυκαρδία ή ταχυκαρδία, έμετος, διάρροια και πόνος στα άκρα.

Διαχείριση

Ειδικό αντίδοτο δεν είναι γνωστό. Συνιστάται διακοπή της συνεδρίας των εισπνοών, παρακολούθηση και λήψη μέτρων αναλόγως των συμπτωμάτων.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιθρομβωτικοί παράγοντες, αναστολείς συσσώρευσης αιμοπεταλίων, εξαιρουμένης της ηπαρίνης, κωδικός ATC: B01AC11

Το iloprost, το δραστικό συστατικό του Iloprost/RAFARM nebuliser solution, είναι ένα συνθετικό ανάλογο της προστακυκλίνης. Έχουν παρατηρηθεί *in vitro* οι ακόλουθες φαρμακολογικές επιδράσεις:

- Αναστολή της συσσώρευσης αιμοπεταλίων, της συγκόλλησης αιμοπεταλίων και της αντίδρασης απελευθέρωσης
- Διαστολή αρτηριδίων και φλεβιδίων
- Αύξηση της τριχοειδικής πυκνότητας και μείωση της αυξημένης αγγειακής διαπερατότητας που προκαλούνται από διαμεσολαβητές όπως η σεροτονίνη ή η ισταμίνη στη μικροκυκλοφορία
- Διέγερση του ενδογενούς ινωδολυτικού δυναμικού

Οι φαρμακολογικές επιδράσεις μετά την εισπνοή του iloprost είναι:

Άμεση αγγειοδιαστολή του πνευμονικού αρτηριακού δικτύου με επακόλουθες, σημαντικές βελτιώσεις της πνευμονικής αρτηριακής πίεσης, της πνευμονικής αγγειακής αντίστασης και της καρδιακής παροχής, καθώς και του κορεσμού σε οξυγόνο του μεικτού φλεβικού αίματος.

Σε μία μικρή, τυχαίοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη 12-εβδομάδων (τη δοκιμή STEP), 34 ασθενείς που έλαβαν bosentan 125 mg δύο φορές ημερησίως για τουλάχιστον 16 εβδομάδες, οι οποίοι ήταν σε σταθερή αιμοδυναμική κατάσταση πριν από την ένταξη στη μελέτη, ανέχτηκαν την προσθήκη του εισπνεόμενου iloprost στη συγκέντρωση των 10 μικρογραμμάρων/ml (έως 5 μικρογραμμάρια 6 με 9 φορές την ημέρα κατά τη διάρκεια που ήταν ξύπνιοι). Η μέση εισπνεόμενη ημερήσια δόση ήταν 27 μικρογραμμάρια και ο μέσος αριθμός εισπνοών την ημέρα ήταν 5,6. Οι οξείες ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που λάμβαναν ταυτόχρονα bosentan και iloprost ήταν σύμφωνες με αυτές που παρατηρήθηκαν στην μεγαλύτερη εμπειρία της φάσης 3 μελέτης σε ασθενείς που έλαβαν μόνο iloprost. Δεν μπορεί να βγει αξιόπιστο συμπέρασμα σχετικά με την αποτελεσματικότητα της συγχορήγησης, καθώς το μέγεθος του δείγματος ήταν περιορισμένο και η μελέτη είχε μικρή διάρκεια.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα κλινικών δοκιμών που να συγκρίνουν άμεσα σε παρατηρήσεις για τους ίδιους ασθενείς την οξεία αιμοδυναμική ανταπόκριση μετά από ενδοφλέβια χορήγηση του iloprost με εκείνη μετά την εισπνοή του iloprost. Οι αιμοδυναμικές ιδιότητες που παρατηρήθηκαν υποδηλώνουν οξεία ανταπόκριση με προτίμηση της δράσης της εισπνεόμενης αγωγής στα πνευμονικά αγγεία. Η πνευμονική αγγειοδιασταλτική δράση της κάθε εισπνοής διατηρείται μία έως δύο ώρες.

Ωστόσο, η προβλεπτική αξία αυτών των οξέων αιμοδυναμικών δεδομένων θεωρείται περιορισμένη διότι η άμεση ανταπόκριση δε συσχετίζεται σε όλες τις περιπτώσεις με το μακροπρόθεσμο όφελος της θεραπείας με το εισπνεόμενο iloprost.

Αποτελεσματικότητα σε ενήλικες ασθενείς με πνευμονική υπέρταση

Μια τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, πολυκεντρική, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο φάσης III μελέτη (Study RRAO2997) διεξήχθη σε 203 ενήλικες ασθενείς (εισπνεόμενο iloprost στη συγκέντρωση των 10 μικρογραμμάρων/ml: n = 101; εικονικό φάρμακο n = 102) με σταθερή πνευμονική υπέρταση. Εισπνεόμενο iloprost (ή εικονικό φάρμακο) προστέθηκε στην αγωγή του ασθενούς, η οποία μπορούσε να συμπεριλαμβάνει ένα συνδυασμό αντιπηκτικών, αγγειοδιασταλτικών (π.χ. ανταγωνιστή διόδων Ca), διουρητικά, οξυγόνο και δακτυλίτιδα, αλλά όχι PGI₂ (προστακυκλίνη ή ανάλογά της). 108 από τους ασθενείς διαγνώστηκαν με πρωτοπαθή πνευμονική υπέρταση, 95 διαγνώστηκαν με δευτεροπαθή πνευμονική υπέρταση, από τους οποίους 56 σχετίστηκαν με χρόνια θρομβοεμβολική νόσο, 34 με νόσο του συνδετικού ιστού (περιλαμβανομένου CREST και σκληροδέρματος) και 4 θεωρήθηκε ότι σχετιζόνταν με φαρμακευτικά προϊόντα ανασταλτικά της όρεξης. Οι τιμές αναφοράς της 6λεπτης δοκιμασίας βάδισης ανέδειξαν έναν μέτριου βαθμού περιορισμό της άσκησης: στην ομάδα του iloprost, ο μέσος όρος ήταν 332 μέτρα (διάμεσος: 340 μέτρα) και στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, ο μέσος όρος ήταν 315 μέτρα (διάμεσος: 321 μέτρα). Στην ομάδα του iloprost, η διάμεση ημερήσια εισπνεόμενη δόση ήταν 30 μικρογραμμάρια (από 12,5 έως 45 μικρογραμμάρια/ημέρα). Το πρωτογενές σημείο αξιολόγησης που ορίστηκε για αυτή τη μελέτη ήταν ένα συνδυασμένο κριτήριο ανταπόκρισης αποτελούμενο από βελτίωση στην ικανότητα για άσκηση (6λεπτη δοκιμασία βάδισης) στις 12 εβδομάδες από τουλάχιστον 10% σε σύγκριση με τις βασικές τιμές, και καλύτερευση κατά τουλάχιστον μια NYHA κατηγορία στις 12 εβδομάδες σε σύγκριση με τις βασικές τιμές και μη επιδείνωση της πνευμονικής υπέρτασης ή θάνατο οποτεδήποτε πριν τις 12 εβδομάδες. Το ποσοστό των ασθενών με ανταπόκριση στο iloprost ήταν 16,8 % (17/101) και το αντίστοιχο ποσοστό στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου ήταν 4,9 % (5/102) (p = 0,007).

Στην ομάδα του iloprost, η μέση απόκλιση από τη βασική γραμμή μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας στην εξάλεπτη απόσταση βαδίσματος ήταν μια αύξηση 22 μέτρων (-3,3 μέτρα στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, δεν έχουν καταγραφεί δεδομένα για θανάτους ή άλλα στοιχεία που λείπουν).

Στην ομάδα του iloprost, η κατηγορία κατά NYHA βελτιώθηκε στο 26 % των ασθενών (εικονικό φάρμακο: 15 %) (p = 0,032), ήταν αμετάβλητη στο 67,7 % των ασθενών (εικονικό φάρμακο: 76 %) και επιδεινώθηκε στο 6,3 % των ασθενών (εικονικό φάρμακο: 9 %). Επεμβατικές αιμοδυναμικές παράμετροι εκτιμήθηκαν στην αρχή και μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας.

Η ανάλυση μίας υποομάδας έδειξε ότι δεν παρατηρήθηκε θεραπευτικό αποτέλεσμα όπως συγκρίθηκε με το εικονικό φάρμακο στην 6λεπτη δοκιμασία βάδισης στην υποομάδα των ασθενών με δευτεροπαθή πνευμονική υπέρταση.

Μια μέση αύξηση στην 6λεπτη δοκιμασία βάδισης 44,7 μέτρων από την αρχική μέση τιμή των 329 μέτρων, σε σύγκριση με την αλλαγή των -7,4 μέτρων από την μέση αρχική τιμή των 214 μέτρων στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (δεν έχουν καταγραφεί δεδομένα για θανάτους ή άλλα στοιχεία που λείπουν), παρατηρήθηκε στην υποομάδα των 49 ασθενών με πρωτοπαθή πνευμονική υπέρταση που λάμβαναν αγωγή εισπνεόμενου iloprost για 12 εβδομάδες (46 ασθενείς στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν έχει διεξαχθεί μελέτη με το iloprost σε παιδιά με πνευμονική υπέρταση.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Όταν το iloprost στη συγκέντρωση των 10 μικρογραμμάρων/ml χορηγείται μέσω εισπνοών σε ασθενείς με πνευμονική υπέρταση ή υγιείς εθελοντές (δόση του iloprost στο εξάρτημα στοματικής προσαρμογής: 5 μικρογραμμάρια): χρόνος εισπνοής μεταξύ 4,6 – 10,6 λεπτών), κατά το τέλος της συνεδρίας των εισπνοών παρατηρήθηκαν μέσες ανώτατες συγκεντρώσεις στο πλάσμα περίπου 100

έως 200 πικογραμμάρια/ml. Οι συγκεντρώσεις αυτές μειώνονται με χρόνους ημιζωής μεταξύ 5 και 25 λεπτών περίπου. 30 λεπτά έως 2 ώρες μετά το τέλος της εισπνοής, το iloprost δεν είναι ανιχνεύσιμο στο κεντρικό διαμέρισμα (όριο ποσοτικοποίησης 25 πικογραμμάρια/ml).

Κατανομή

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες μετά από εισπνοή.

Μετά από ενδοφλέβια έγχυση, ο φαινομενικός όγκος κατανομής σταθερής κατάστασης ήταν 0,6 έως 0,8 l/kg σε υγιείς εθελοντές. Η ολική δέσμευση του iloprost από τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι ανεξάρτητη από τη συγκέντρωση σε κλίμακα από 30 έως 3.000 πικογραμμάρια/ml και ποσότητες περίπου 60 %, εκ των οποίων το 75 % οφείλεται σε δέσμευση στη λευκωματίνη.

Βιομετασχηματισμός

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες για να διερευνηθεί ο μεταβολισμός του iloprost μετά από εισπνοή του φαρμακευτικού προϊόντος.

Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, το iloprost μεταβολίζεται σε μεγάλο βαθμό μέσω β-οξειδωσης της καρβοξυλικής πλευράς της αλύσου. Δεν απεκκρίνεται αναλλοίωτη η ουσία. Ο κύριος μεταβολίτης είναι το tetranor-iloprost, το οποίο βρίσκεται στα ούρα υπό ελεύθερη και συνεζυγμένη μορφή. Το tetranor-iloprost είναι φαρμακολογικά αδρανές, όπως φαίνεται από πειράματα με ζώα. Αποτελέσματα από μελέτες *in vitro* αποκαλύπτουν ότι ο εξαρτώμενος από το CYP 450 μεταβολισμός παίζει μόνο μικρό ρόλο στο βιομετασχηματισμό του iloprost. Άλλες *in vitro* μελέτες πιθανολογούν ότι ο μεταβολισμός του iloprost στους πνεύμονες είναι παρόμοιος μετά από ενδοφλέβια χορήγηση ή εισπνοή.

Αποβολή

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες μετά από εισπνοή.

Σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική και ηπατική λειτουργία, η διάθεση του iloprost μετά από ενδοφλέβια έγχυση χαρακτηρίζεται στις περισσότερες περιπτώσεις από ένα προφίλ δύο φάσεων, με μέσους χρόνους ημιζωής 3 έως 5 λεπτών και 15 έως 30 λεπτών. Η ολική κάθαρση του iloprost είναι περίπου 20 ml/kg/min, το οποίο δείχνει εξωηπατική συνεισφορά στον μεταβολισμό του iloprost.

Έγινε μια μελέτη ισοζυγίου μαζών με χρήση H-iloprost σε υγιείς. Μετά από ενδοφλέβια έγχυση, η ανάκτηση συνολικής ραδιενέργειας είναι 81 % και οι αντίστοιχες ανακτήσεις στα ούρα και τα κόπρανα είναι 68 % και 12 %. Οι μεταβολίτες αποβάλλονται από το πλάσμα και τα ούρα σε 2 φάσεις, για τις οποίες έχουν υπολογιστεί χρόνοι ημιζωής περίπου 2 και 5 ωρών (πλάσμα) και 2 και 18 ωρών (ούρα).

Φαρμακοκινητικές ιδιότητες μετά τη χρήση διαφορετικών εκνεφωτών

Εκνεφωτής Breelib:

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του iloprost διερευνήθηκαν σε μία τυχαιοποιημένη, διασταυρούμενη μελέτη με 27 ασθενείς, σταθερούς στο iloprost 10 μικρογραμμάρια/ml εισπνεόμενο με I-Neb, μετά την εισπνοή μονής δόσης 2,5 ή 5 μικρογραμμάρια iloprost χρησιμοποιώντας τον εκνεφωτή Breelib ή τον εκνεφωτή I-Neb AAD. Μετά την εισπνοή αυτών των δόσεων με το Breelib, οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα (C_{max}) και οι συστηματικές εκθέσεις (AUC (0–t_{last})) αυξήθηκαν αναλογικά με τη δόση.

Οι C_{max} και AUC (0–t_{last}) μετά την εισπνοή 5 μικρογραμμάρια iloprost που χορηγήθηκαν ως iloprost 20 μικρογραμμάρια/ml χρησιμοποιώντας το Breelib ήταν κατά 77 % και 42 % αντίστοιχα υψηλότερες σε σύγκριση με την εισπνοή της ίδιας δόσης χρησιμοποιώντας το iloprost 10 μικρογραμμάρια/ml και το σύστημα I-Neb AAD. Οι C_{max} και AUC (0–t_{last}) του iloprost μετά την εισπνοή με το Breelib ήταν, ωστόσο, ακόμα εντός του εύρους τιμών που παρατηρήθηκε με το iloprost 10 μικρογραμμάρια/ml χρησιμοποιώντας άλλους εκνεφωτές σε διαφορετικές μελέτες.

Εκνεφωτής I-Neb AAD

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες υπό τις ειδικές συνθήκες μελέτης του παρατεταμένου χρόνου εισπνοής, διερευνήθηκαν σε μια τυχαιοποιημένη, διασταυρούμενη μελέτη με 19 υγιείς ενήλικες άνδρες μετά την εισπνοή μονών δόσεων του iloprost 10 μικρογραμμάρια/ml και iloprost 20 μικρογραμμάρια/ml (δόση 5 μικρογραμμάτων iloprost στο εξάρτημα στοματικής προσαρμογής) χρησιμοποιώντας τον I-Neb. Παρατηρήθηκαν συγκρίσιμες συστηματικές εκθέσεις (AUC (0–tlast)) και περίπου 30 % υψηλότερες μέγιστες συγκεντρώσεις στον ορό (Cmax) μετά την εισπνοή του iloprost 20 μικρογραμμάρια/ml σε σύγκριση με το iloprost 10 μικρογραμμάρια/ml, το οποίο ήταν σύμφωνο με τον παρατηρούμενο μικρότερο χρόνο εισπνοής με χρήση του iloprost 20 μικρογραμμάρια/ml.

Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική βλάβη

Σε μια μελέτη με ενδοφλέβια έγχυση του iloprost, ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου που υποβάλλονται σε διαλείπουσα αιμοκάθαρση φαίνεται ότι έχουν σημαντικά χαμηλότερη τιμή κάθαρσης (μέση CL = 5 ± 2 ml/λεπτό/kg) από ότι παρατηρήθηκε σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια που δεν υποβάλλονται σε διαλείπουσα αιμοκάθαρση (μέση CL = 18 ± 2 ml/λεπτό/kg).

Ηπατική βλάβη

Επειδή το iloprost μεταβολίζεται σε μεγάλο βαθμό από το ήπαρ, τα επίπεδα του φαρμάκου στο πλάσμα επηρεάζονται από αλλαγές στην ηπατική λειτουργία. Σε μια μελέτη με ενδοφλέβια χορήγηση, ελήφθησαν αποτελέσματα που αφορούσαν 8 ασθενείς, οι οποίοι έπασχαν από κίρρωση του ήπατος. Η μέση κάθαρση του iloprost υπολογίστηκε σε 10 ml/λεπτό/kg.

Φύλο

Το φύλο δεν έχει κλινική συσχέτιση με τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες του iloprost.

Ηλικιωμένοι

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες σε ηλικιωμένους ασθενείς δεν έχουν διερευνηθεί.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Συστηματική τοξικότητα

Σε μελέτες οξείας τοξικότητας, εφάπαξ ενδοφλέβιες και από το στόμα δόσεις του iloprost προκάλεσαν σοβαρά συμπτώματα δηλητηρίασης ή θάνατο (ενδοφλέβια χορήγηση) σε δοσολογίες που ήταν δύο τάξεις μεγέθους πάνω από την ενδοφλέβια θεραπευτική δόση. Λαμβάνοντας υπόψη την υψηλή φαρμακολογική δραστηριότητα του iloprost και τις απόλυτες δόσεις που απαιτούνται για θεραπευτικούς σκοπούς, τα αποτελέσματα που λαμβάνονται σε μελέτες οξείας τοξικότητας δεν υποδηλώνουν κίνδυνο οξείων ανεπιθύμητων ενεργειών σε ανθρώπους. Όπως ήταν αναμενόμενο για μια προστακυκλίνη, το iloprost προκάλεσε αιμοδυναμικές επιδράσεις (αγγειοδιαστολή, ερυθρότητα του δέρματος, υπόταση, αναστολή της λειτουργίας των αιμοπεταλίων, αναπνευστική δυσκολία) και γενικά σημεία δηλητηρίασης όπως απάθεια, διαταραχές βαδίσματος και αλλαγές στις στάσεις του σώματος.

Συνεχής ενδοφλέβια/υποδόρια έγχυση για χρονικό διάστημα έως 26 εβδομάδων σε τρωκτικά και μη τρωκτικά, σε επίπεδα δόσεων που ξεπερνούσαν κατά 14 έως και 47 φορές την ανθρώπινη θεραπευτική, συστηματική έκθεση (με βάση τα επίπεδα στο πλάσμα) δεν προκάλεσε τοξικότητα οποιουδήποτε οργάνου. Παρατηρήθηκαν μόνον αναμενόμενες φαρμακολογικές επιδράσεις όπως υπόταση, ερυθρότητα του δέρματος, δύσπνοια, αυξημένη κινητικότητα του εντέρου.

Σε μια μελέτη χρόνιων εισπνοών σε αρουραίους για 26 εβδομάδες, η υψηλότερη επιτεύξιμη δόση των 48,7 μικρογραμμάτων/κιλό/ημέρα αναγνωρίστηκε ως το 'επίπεδο όπου δεν παρατηρήθηκε ανεπιθύμητη ενέργεια' (NOAEL). Οι συστηματικές εκθέσεις ξεπέρασαν τις θεραπευτικές εκθέσεις του ανθρώπου μετά την εισπνοή κατά συντελεστές άνω του 10 (Cmax, σωρευτική AUC).

Ενδεχόμενη γονοτοξικότητα, ογκογένεση

In vitro (βακτηριακές, με κύτταρα θηλαστικών, με ανθρώπινα λεμφοκύτταρα) και *in vivo* μελέτες (δοκιμασία μικροπυρήνα) για γονοτοξικές επιδράσεις δεν έχουν παράγει καμία ένδειξη για ενδεχόμενη μεταλλαξιογένεση.

Σε μελέτες ογκογένεσης με αρουραίους και ποντίκια δεν παρατηρήθηκε ενδεχόμενη ογκογενετική δράση του iloprost.

Αναπαραγωγική τοξικολογία

Σε μελέτες εμβρυοτοξικότητας με αρουραίους, η συνεχής ενδοφλέβια χορήγηση iloprost οδήγησε σε ανωμαλίες σε μονήρεις φάλαγγες των εμπρόσθιων ποδών σε μερικά νεογνά χωρίς εξάρτηση από τη δόση.

Αυτές οι αλλαγές δεν θεωρούνται τερατογόνες επιδράσεις, αλλά σχετίζονται κατά πάσα πιθανότητα με καθυστέρηση της ανάπτυξης που προκαλείται από το iloprost κατά την όψιμη οργανογένεση λόγω αιμοδυναμικών αλλοιώσεων στην εμβρυοπλακουντιακή μονάδα. Δεν παρατηρήθηκε διαταραχή της μεταγεννητικής ανάπτυξης και της αναπαραγωγικής απόδοσης στους απογόνους που μεγάλωσαν, υποδεικνύοντας ότι η παρατηρούμενη καθυστέρηση στο υς αρουραίους αντισταθμίστηκε κατά τη διάρκεια της μεταγεννητικής ανάπτυξης. Σε συγκρίσιμες μελέτες εμβρυοτοξικότητας σε κουνέλια και πιθήκους δεν παρατηρήθηκαν παρόμοιες ανωμαλίες στα δάκτυλα ή άλλες μακροσκοπικές ανωμαλίες στην αδρή σωματική δομή ακόμα και μετά από σημαντικά υψηλότερα επίπεδα δόσης, που υπερέβαιναν κατά πολλές φορές την ανθρώπινη δόση.

Στους αρουραίους παρατηρήθηκαν χαμηλά επίπεδα απέκκρισης του iloprost και/ή των μεταβολιτών στο γάλα (λιγότερο από 1% της ενδοφλέβια χορηγούμενης δόσης του iloprost). Δεν παρατηρήθηκε διαταραχή της μεταγεννητικής ανάπτυξης και της αναπαραγωγικής απόδοσης σε ζώα που εκτέθηκαν κατά τη διάρκεια της γαλουχίας.

Τοπική ανοχή, ευαισθητοποίηση εξ επαφής και ενδεχόμενη αντιγονικότητα

Σε μελέτες εισπνοών με αρουραίους, η χορήγηση ενός σχήματος iloprost με συγκέντρωση 20 μικρογραμμάρια/ml για διάστημα έως 26 εβδομάδων δεν προκάλεσε τοπικό ερεθισμό της ανώτερης και κατώτερης αναπνευστικής οδού.

Μία μελέτη δερματικής ευαισθητοποίησης (εξέταση μεγιστοποίησης) και μία μελέτη αντιγονικότητας σε ινδικά χοιρίδια δεν έδειξαν ενδεχόμενο ευαισθητοποίησης.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Τρομεταμόλη (trometamol)
Αιθανόλη 96 %
Χλωριούχο νάτριο
Υδροχλωρικό οξύ 1N (για ρύθμιση του pH) και
Ενέσιμο ύδωρ

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείψει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

60 μήνες

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Ποprost/RAFARM 10 microgram/ml nebuliser solution σε διαυγείς φύσιγγες, που περιέχουν 1 ml ή 2 ml διαλύματος για εισπνοή με εκνεφωτή.

To Ποprost/RAFARM 10 microgram/ml nebuliser solution είναι διαθέσιμο σε:

- Φύσιγγες χωρητικότητας 1 ml για τη χρήση του Breelib ή I-Neb AAD:

- Συσκευασίες που περιέχουν 30 ή 42 φύσιγγες.
- Πολυσυσκευασίες που περιέχουν 168 (4x42) φύσιγγες.

Οι φύσιγγες που περιέχουν 1 ml είναι επισημασμένες με μία κίτρινη στρογγυλή κουκίδα.

- Φύσιγγες χωρητικότητας 2 ml για τη χρήση του Venta-Neb:

- Συσκευασίες που περιέχουν 30 φύσιγγες.
- Πολυσυσκευασίες που περιέχουν 300 (10x30) φύσιγγες.

Οι φύσιγγες που περιέχουν 2 ml είναι επισημασμένες με μία μπλε στρογγυλή κουκίδα.

Ποprost/RAFARM 20 microgram/ml nebuliser solution σε διαυγείς φύσιγγες, που περιέχουν 1 ml διαλύματος για εισπνοή με εκνεφωτή.

To Ποprost/RAFARM 20 microgram/ml nebuliser solution είναι διαθέσιμο σε:

- Συσκευασίες που περιέχουν 30 ή 42 φύσιγγες για τη χρήση του Breelib ή I-Neb AAD.
- Πολυσυσκευασίες που περιέχουν 168 (4x42) φύσιγγες για τη χρήση του Breelib ή I-Neb AAD.

Οι φύσιγγες που περιέχουν 1 ml είναι επισημασμένες με μία πορτοκαλί στρογγυλή κουκίδα.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Για κάθε συνεδρία εισπνοών, το περιεχόμενο μιας ανοιγμένης φύσιγγας Ποprost/RAFARM nebuliser solution πρέπει να μεταφέρεται πλήρως στον θάλαμο του φαρμάκου ακριβώς πριν τη χρήση.

Μετά από κάθε συνεδρία αναπνοών, κάθε υπόλειμμα διαλύματος μέσα στον εκνεφωτή θα πρέπει να απορρίπτεται. Επιπλέον, οι οδηγίες για την υγιεινή και τον καθαρισμό του εκνεφωτή που παρέχονται από τους κατασκευαστές της συσκευής πρέπει να ακολουθούνται προσεκτικά.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

RAFARM A.E.B.E.
Κορίνθου 12, Ν. Ψυχικό,
15451 Αθήνα, Ελλάδα

Τηλ: +30 210 6776550-1
Fax: +30 210 6776552

- 8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

- 9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

- 10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

