

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Iloprost Zentiva 10 mikrog/ml sumutinliuos
Iloprost Zentiva 20 mikrog/ml sumutinliuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Iloprost Zentiva 10 mikrog/ml sumutinliuos

Yksi ampulli, jossa on 1 ml liuosta sisältää 10 mikrogrammaa iloprostia (iloprostitrometamolina).

Iloprost Zentiva 20 mikrog/ml sumutinliuos

Yksi ampulli, jossa on 1 ml liuosta sisältää 20 mikrogrammaa iloprostia (iloprostitrometamolina).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Iloprost Zentiva 10 mikrog/ml sumutinliuos: Yksi millilitra sisältää 0,81 mg 96-prosenttista etanolia (joka vastaa 0,75 mg etanolia).

Iloprost Zentiva 20 mikrog/ml sumutinliuos: Yksi millilitra sisältää 1,62 mg 96-prosenttista etanolia (joka vastaa 1,50 mg etanolia)

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Sumutinliuos.

Iloprost Zentiva 10 mikrog/ml sumutinliuos: Kirkas, väritön liuos, joka ei sisällä näkyviä hiukkasia.

Iloprost Zentiva 20 mikrog/ml sumutinliuos: Kirkas, väritön liuos, joka ei sisällä näkyviä hiukkasia.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

NYHA-luokan III primaarista pulmonaalihypertensiota sairastavien aikuispotilaiden fyysisen toimintakyvyn parantaminen ja oireiden hoito.

4.2 Annostus ja antotapa

Lääkevalmiste	Käytettäväksi sopiva nebulisaattori (sumutin)		
Iloprost Zentiva 10 mikrog/ml	Breelib	I-Neb AAD	Venta-Neb
Iloprost Zentiva 20 mikrog/ml	Breelib	I-Neb AAD	

Iloprost Zentiva-hoito tulee aloittaa vain pulmonaalihypertension hoitoon perehtyneen lääkärin määräyksestä ja toteuttaa hänen valvonnassaan.

Annostus

Yhden inhalaatiokerran annos

Iloprost Zentiva-hoitoa aloitettaessa inhaloidaan ensin 2,5 mikrogramman iloprostiannos sumuttimen suukappaleen kautta. Jos tämä annos on hyvin siedetty, iloprostiannos suurennetaan 5

mikrogrammaan, jota käytetään myös jatkossa. Jos 5 mikrogramman annos on huonosti siedetty, iloprostiannos pienennetään 2,5 mikrogrammaan.

Vuorokausiannos

Yhden inhalaatiokerran annos annetaan 6–9 kertaa vuorokaudessa yksilöllisen tarpeen ja lääkkeen siedon mukaan.

Hoidon kesto

Hoidon kesto riippuu potilaan kliinisestä tilasta ja perustuu lääkärin harkintaan. Jos potilaan tila huononee hoidon aikana, tulee laskimonsisäisen prostasykliinin käyttöä harkita.

Erityisryhmät

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoimintapotilailla iloprostin eliminaatio elimistöstä on tavallista hitaampaa (ks. kohta 5.2).

Jottei lääkeainetta kertyisi päivän aikana elimistöön, on näiden potilaiden annoksen titrauksessa hoidon alussa noudatettava erityistä varovaisuutta. Hoito aloitetaan antamalla 2,5 mikrogramman iloprostiannos käyttäen Iloprost Zentiva 10 mikrog/ml -valmistetta 3–4 tunnin välein (vastaa korkeintaan kuutta annostelukertaa vuorokaudessa). Sen jälkeen annosteluvälejä voidaan varovasti lyhentää potilaan sietokyvyn mukaan. Jos enintään 5 mikrogramman iloprostiannos on tarpeen, on annostelussa taas noudatettava aluksi 3–4 tunnin annosteluvälejä ja lyhennettävä niitä sitten potilaan sietokyvyn mukaan. Hoidon jatkuessa iloprostin kumuloituminen elimistöön ei ole todennäköistä, koska lääkityksen antamisessa pidetään yöllä taukoa.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta ei tarvitse sovittaa, jos kreatiniinipuhdistuma on > 30 ml/min (Cockcroftin ja Gaultin kaavan mukaan seerumin kreatiniinipitoisuudesta laskettuna). Kliinisissä tutkimuksissa ei ole ollut mukana potilaita, joiden kreatiniinipuhdistuma olisi ollut ≤ 30 ml/min. Laskimoon annetun iloprostin käytöstä saatujen tietojen mukaan eliminaatio on hidastunut munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, jotka tarvitsevat dialyysihoitoa. Siksi näille potilaille sovelletaan samoja annostelusuosituksia kuin maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. yllä).

Pediatriset potilaat

Iloprost Zentiva-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu. Saatavilla ei ole kontrolloidusta kliinisistä tutkimuksista saatuja tuloksia.

Antotapa

Iloprost Zentiva-valmiste on tarkoitettu inhaloitavaksi sumuttimen eli nebulisaattorin avulla. Tahattoman altistuksen minimoimiseksi on suositeltavaa huolehtia siitä, että huone on hyvin tuuletettu.

Käyttövalmis Iloprost Zentiva-sumutinliuos annetaan tarkoitukseen sopivalla nebulisaattorilla (sumuttimella) (ks. alla ja kohta 6.6).

Tiettyyn sumuttimeen tottuneiden potilaiden ei tulisi vaihtaa toiseen sumuttimeen ilman hoitavan lääkärin opastusta, sillä eri sumuttimien on osoitettu annostelevan lääkeainetta hieman eri muodossa ja mahdollisesti eri nopeuksilla (ks. kohta 5.2).

- Breelib

Breelib on pieni, taskukokoinen, paristokäyttöinen, hengityksestä aktivoituva sumutin.

Iloprost Zentiva 10 mikrog/ml ja Iloprost Zentiva 20 mikrog/ml sumutinliuos

Iloprost Zentiva 10 mikrog/ml (1 ml ampulli) sumutinliuoksesta saadaan 2,5 mikrogrammaa ja Iloprost Zentiva 20 mikrog/ml sumutinliuoksesta saadaan 5 mikrogrammaa Breelib-sumuttimen suukappaleen kautta.

Iloprost Zentiva-hoitoa aloitettaessa tai jos potilas vaihtaa sumutinta, ensimmäinen inhalaatio tehdään käyttäen 1 ml ampullia Iloprost Zentiva 10 mikrog/ml -valmistetta (ks. kohta 4.4). Jos inhalaatio Iloprost Zentiva 10 mikrog/ml -valmisteella on hyvin siedetty, annosta lisätään käyttämällä Iloprost Zentiva 20 mikrog/ml - valmistetta. Hoitoa jatketaan tällä annoksella. Jos Iloprost Zentiva 20 mikrog/ml on huonosti siedetty, annos pitää laskea käyttäen 1 ml ampullia Iloprost Zentiva 10 mikrog/ml -valmistetta (ks. kohta 4.4).

Inhalaatiokerran kesto Breelib-sumuttimella on noin 3 minuuttia, mikä kuvastaa Breelib-laitteen nopeampaa antonopeutta verrattuna muihin sumuttimiin.

Hoitavan lääkärin on valvottava tarkasti Iloprost Zentiva-hoitoa aloittavaa potilasta tai potilasta, joka vaihtaa sumutinta, jotta voidaan varmistua, että annos ja inhalaationopeus ovat hyvin siedettyjä.

Käyttäessäsi Breelib-sumutinta noudata laitteen mukana tulleita käyttöohjeita. Täytä lääkesäiliö Iloprost Zentiva-valmisteella juuri ennen käyttöä.

- I-Neb AAD

I-Neb AAD on taskukokoinen ultraääninebulisaattori eli sumutin. Sumutin painaa ultraäänien avulla liuosta suodattimen läpi muodostaen siten sumupisaraita. I-Neb AAD -sumuttimen on todettu sopivan Iloprost Zentiva 10 mikrog/ml ja 20 mikrog/ml -sumutinliuoksen annosteluun. Aerosolin aerodynaamisen läpimitan mediaani (Mass Median Aerodynamic Diameter MMAD) mitattuna I-Neb-sumuttimilla, joissa oli tehotason 10 levy, oli samanlainen iloprosti 20 mikrog/ml (kullanvärinen ohjelma) ja iloprosti 10 mikrog/ml (violetti ohjelma) -sumutinliuosten välillä (noin 2 mikrometriä), mutta annostelunopeus oli nopeampi käytettäessä iloprosti 20 mikrog/ml -valmistetta.

I-Neb AAD -järjestelmän antamaa annosta kontrolloidaan sumuttimen lääkesäiliön ja annostelulevyn avulla. Molemmat lääkesäiliöt on merkitty värikoodilla ja niillä on vastaavasti värikoodattu annostelulevy.

Iloprost Zentiva 10 mikrog/ml sumutinliuos

Iloprost Zentiva-hoitoa aloitettaessa I-Neb AAD -järjestelmällä inhaloidaan ensimmäisellä kerralla 2,5 mikrogrammaa iloprostia, joka saadaan sumuttimen suukappaleen kautta käyttäen 1 ml ampullia Iloprost Zentiva 10 mikrog/ml -valmistetta. Jos annos on hyvin siedetty, annostusta lisätään 5 mikrogrammaan iloprostia käyttäen 1 ml ampullia Iloprost Zentiva 10 mikrog/ml -valmistetta ja hoitoa jatketaan tällä annoksella. Jos 5 mikrogramman annos on huonosti siedetty, annos pitää laskea 2,5 mikrogrammaan iloprostia.

Sumutin monitoroi potilaan hengitystä sopeuttaen ennalta valitun 2,5 tai 5 mikrogramman iloprostiannoksen potilaan hengitystiheyden mukaisesti.

2,5 mikrogramman Iloprost Zentiva 10 mikrog/ml -annoksessa käytetään punaisella lukolla varustettua lääkesäiliötä punaisen annostelulevyn kanssa.

5 mikrogramman Iloprost Zentiva-annoksen saamiseksi käytetään 10 mikrog/ml -lääkesäiliötä, jossa on violetti lukko, ja violettiä annostelulevyä.

Juuri ennen jokaista I-Neb AAD -sumuttimella suoritettavaa inhalaatiokertaa yhden 1 ml Iloprost Zentiva 10 mikrog/ml -sumutinliuosta sisältävän ampullin sisältö tyhjennetään lääkesäiliöön.

Lääkevalmiste	Annostus	I-Neb AAD		Arvioitu inhalaatioaika
		Lääkesäiliön lukko	Annostelulevy	
Iloprost Zentiva 10 mikrog/ml	2,5 mikrog	punainen	punainen	3,2 min
	5 mikrog	violetti	violetti	6,5 min

Iloprost Zentiva 20 mikrog/ml sumutinliuos

Vain niiden potilaiden kohdalla, joiden hoito on jatkunut 5 mikrogramman annoksella ja joilla on toistuvasti ollut pidentyneitä inhalaatioaikoja käytettäessä Iloprost Zentiva 10 mikrog/ml -annosta, mikä voisi johtaa epätäydelliseen inhalaatioon, voidaan harkita mahdollisuutta siirtyä Iloprost Zentiva 20 mikrog/ml -hoitoon.

Hoitavan lääkärin on tarkasti valvottava potilaan vointia, jos siirrytään Iloprost Zentiva 10 mikrog/ml -valmisteesta Iloprost Zentiva 20 mikrog/ml -valmisteeseen, sillä kaksinkertaisen iloprostitipitoisuuden nopeampaan annostelunopeuteen liittyvä akuutti toleranssi on pidettävä hallinnassa.

Sumutin monitoroi potilaan hengitystä sopeuttaen ennalta valitun 5 mikrogramman iloprostiannoksen potilaan hengitystiheyden mukaisesti. 5 mikrogramman Iloprost Zentiva-annoksen saamiseksi käytetään 20 mikrog/ml -lääkesäiliötä, jossa on kullanvärinen lukko, ja kullanväristä annostelulevyä. Juuri ennen jokaista I-Neb AAD -sumuttimella suoritettavaa inhalointikertaa yhden 1 ml Iloprost Zentiva 20 mikrog/ml -sumutinuosta sisältävän ampullin sisältö tyhjenetään lääkesäiliöön.

Lääkevalmiste	Annostus	I-Neb AAD	
		Lääkesäiliön lukko	Annostelulevy
Iloprost Zentiva 20 mikrog/ml	5 mikrog	kullanvärinen	kullanvärinen

- Venta-Neb

Taskukokoisen ja paristokäyttöisen Venta-Neb-ultraäänisumuttimen on todettu soveltuvan Iloprost Zentiva 10 mikrog/ml -valmisteen (kaksi 1 ml ampullia) inhalointiin. Aerosolipisaran aerodynaamisen läpimitan mediaani on 2,6 mikrometriä.

Iloprost Zentiva-hoitoa Venta-Neb-sumuttimella aloitettaessa inhaloidaan ensimmäisellä kerralla 2,5 mikrogrammaa iloprostia, joka saadaan sumuttimen suukappaleesta käyttäen kaksi 1 ml ampullia Iloprost Zentiva 10 mikrog/ml -valmistetta. Jos annos on hyvin siedetty, annostusta lisätään 5 mikrogrammaan iloprostia käyttäen kaksi 1 ml ampullia Iloprost Zentiva 10 mikrog/ml -valmistetta ja hoitoa jatketaan tällä annoksella. Jos 5,0 mikrogramman annos on huonosti siedetty, annos pitää laskea 2,5 mikrogrammaan iloprostia.

Yhtä Venta-Nebillä suoritettavaa inhalaatiokertaa varten tyhjenetään kaksi 1 ml Iloprost Zentiva 10 mikrog/ml -ampullin sisältöä sumuttimen kammioon juuri ennen käyttöä.

Potilaalle voidaan käyttää kahta eri annostusohjelmaa:

P1-ohjelma 1: 25 inhalaatiosykliä vastaa 5 mikrogrammaa vaikuttavaa ainetta.

P2-ohjelma 2: 10 inhalaatiosykliä vastaa 2,5 mikrogrammaa vaikuttavaa ainetta.

Lääkäri valitsee potilaalle sopivan annostusohjelman.

Venta-Neb muistuttaa potilasta lääkkeen ottamisesta optisella ja akustisella signaalilla. Signaali loppuu, kun potilas on inhaloinut ennalta valitun annoksen. Iloprost Zentiva 10 mikrog/ml -sumutinuoksen pisarakoon optimoimiseksi tulee käyttää sumuttimen vihreää annostelulevyä. Lisätietoja on Venta-Neb-sumuttimen käyttöohjeessa.

Lääkevalmiste	Suukappaleesta saatava iloprostiannos	Arvioitu inhalointiaika
Iloprost Zentiva 10 mikrog/ml	2,5 mikrog	4 min
	5 mikrog	8 min

Muita sumuttimia

Inhaloitavan iloprostin tehoa ja siedettävyyttä ei ole selvitetty käytettäessä muita, ominaisuuksiltaan erilaisia, sumuttimia.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Tilat, joiden yhteydessä Iloprost Zentiva-valmisteen verihutaleisiin kohdistuva vaikutus voi lisätä verenvuodon vaaraa (esim. vuotava peptinen haava, trauma, kallonsisäinen verenvuoto).
- Vaikea sepelvaltimotauti tai epästabili angina pectoris
- Sydäninfarkti viimeksi kuluneiden 6 kuukauden aikana
- Dekompensoitunut sydämen vajaatoiminta, ellei potilas ole tiiviissä lääkärin seurannassa
- Vaikeat rytmihäiriöt
- Aivoverenkiertohäiriöt (esim. TIA, aivohalvaus) viimeksi kuluneiden kolmen kuukauden aikana
- Veno-okklusiivisesta taudista johtuva pulmonaalihypertensio
- Synnynnäinen tai hankittu läppävika sellaisen kliinisesti merkittävän sydänlihaksen toimintahäiriön yhteydessä, joka ei liity pulmonaalihypertensioon

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Iloprost Zentiva-valmistetta ei suositella käytettäväksi, jos potilaalla on epästabili pulmonaalihypertensio ja pitkälle edennyt oikeanpuoleinen sydämen vajaatoiminta. Lääkityksen vaihtamista tulee harkita, jos potilaalle ilmaantuu sydämen oikeanpuoleinen vajaatoiminta tai jos se pahenee.

Hypotensio

Verenpaine tulee mitata Iloprost Zentiva-hoidon aloituksen yhteydessä. Jos potilaalla on matala systeeminen verenpaine tai posturaalinen hypotensio tai jos potilas käyttää lääkevalmisteita, joiden tiedetään alentavan verenpainetta, verenpaineen alenemista entisestään on vältettävä. Iloprost Zentiva-hoitoa ei pidä aloittaa, jos systolinen paine on alle 85 mmHg.

Lääkärin tulee huomioida mahdollinen samanaikainen sairaus tai lääkevalmisteet, jotka voivat suurentaa hypotension tai pyörtymisen riskiä (ks. kohta 4.5).

Pyörtyminen

Inhaloitavan iloprostin keuhkoverisuonia laajentava vaikutus on lyhyt (1–2 tuntia).

Pyörtyminen on itse sairauden yleinen oire ja sitä voi esiintyä myös hoidon aikana. Potilaan on syytä välttää kaikenlaista poikkeuksellista ponnistelua (esim. fyysisen harjoituksen yhteydessä), jos hänellä esiintyy pulmonaalihypertensioon liittyvää pyörtymistä. Lääkkeen inhalointi ennen fyysistä harjoitusta voi olla tarpeen. Lisääntynyt taipumus pyörtymiseen voi olla merkki siitä, että lääkkeen inhalointivälit ovat liian pitkät tai että hoidon teho ei ole riittävä ja/tai että sairaus on pahentunut. Tällaisessa tapauksessa potilaan hoidon säätämistä tai muuttamista tulee harkita (ks. kohta 4.8).

Potilaat, joilla on hengitystiesairaus

Iloprosti-inhalaatioon saattaa liittyä bronkospasmin riski erityisesti potilailla, joilla on bronkiaalista hyperaktiivisuutta (ks. kohta 4.8). Lisäksi ei ole selvitetty, onko iloprosti-hoidosta hyötyä samanaikaista kroonista ahtauttavaa keuhkosairautta (COPD) ja vaikeaa astmaa sairastaville.

Samanaikaista akuuttia keuhkoinfektiota, COPD:tä tai vaikeaa astmaa sairastavien potilaiden tilaa on seurattava huolellisesti.

Keuhkolaskimoita ahtauttava tauti

Keuhkoverisuonia laajentavat aineet voivat heikentää keuhkolaskimoita ahtauttavaa tautia sairastavien potilaiden kardiovaskulaarista statusta merkittävästi. Jos merkkejä keuhkopöhostä ilmenee, on siihen liittyvän keuhkolaskimoita ahtauttavan taudin mahdollisuutta harkittava ja Iloprost Zentiva-hoito keskeytettävä.

Hoidon keskeyttäminen

Iloprost Zentiva-hoidon keskeyttämiseen mahdollisesti liittyvä rebound-ilmio ei ole poissuljettavissa. Kun sumutteena annettava iloprostihoito lopetetaan, tulee potilaan tilaa seurata huolellisesti, ja kriittisesti sairaalle potilaalle tulee harkita korvaavaa lääkitystä.

Maksan tai munuaisten vajaatoiminta

Laskimoon annetun iloprostin käytöstä saatujen tietojen perusteella iloprostin eliminaatio on hidastunut maksan vajaatoimintaa ja dialyysihoitoista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohta 5.2). Annoksen varovaista titrausta suositellaan käyttäen 3–4 tunnin annosteluvälejä (ks. kohta 4.2).

Seerumin glukoosiarvot

Eläinkokeessa, jossa koirille annettiin iloprostiklatraattia suun kautta vuoden ajan, havaittiin seerumin paastoglukoosiarvojen lievää kohoamista. Arvojen kohoamisen mahdollisuutta ei voida ihmisillä sulkea täysin pois pitkäaikaisen Iloprost Zentiva-hoidon yhteydessä.

Ei-toivottava altistus Iloprost Zentiva-valmisteelle

Tahattoman altistuksen minimoimiseksi Iloprost Zentiva tulisi annostella sumuttimella, jossa on inhalaatiolla laukeava järjestelmä (kuten Breelib tai I-Neb), ja on hyvä huolehtia siitä, että huone on hyvin tuuletettu.

Vastasyntyneet, pikkulapset ja raskaana olevat naiset eivät saa altistua huoneilmassa olevalle Iloprost Zentiva-valmisteelle.

Joutuminen iholle ja silmiin, nieleminen

Iloprost Zentiva-sumutinliuoksen joutumista iholle ja silmiin sekä sen nielemistä tulee välttää. Lääkkeen inhalointiin ei saa käyttää maskia. Inhaloinnin tulee tapahtua vain suukappaleen kautta.

Iloprost Zentiva sisältää etanolia

Iloprost Zentiva 10 mikrog/ml sumutinliuos: Yksi millilitra sisältää 0,81 mg 96-prosenttista etanolia (joka vastaa 0,75 mg etanolia).

Iloprost Zentiva 20 mikrog/ml sumutinliuos: Yksi millilitra sisältää 1,62 mg 96-prosenttista etanolia (joka vastaa 1,50 mg etanolia)

Lääkevalmisteen sisältämä pieni määrä alkoholia ei aiheuta havaittavia vaikutuksia.

Vaihto Breelib-sumuttimeen

Breelib-sumuttimen käytöstä on saatavana vain vähän tietoja. Potilailla, jotka vaihtavat toisesta sumuttimesta Breelib-sumuttimeen, ensimmäinen inhalaatio pitää tehdä käyttäen Iloprost Zentiva 10 mikrog/ml –valmistetta (1 ml ampulli), josta saadaan 2,5 mikrogrammaa iloprostia suukappaleen kautta. Tarkalla lääketieteellisellä seurannalla varmistetaan siitä, että potilas sietää Breelib-sumuttimella saatavaa nopeampaa inhalaatiota hyvin. Ensimmäisen annoksen tulee olla 2,5 mikrogrammaa, vaikka potilaiden tila olisi jo vakiintunut toisella laitteella inhaloidulla 5 mikrogramman annoksella (ks. kohta 4.2).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Iloprosti saattaa voimistaa verisuonia laajentavien tai verenpainetta alentavien aineiden vaikutusta ja siten lisätä hypotension riskiä (ks. kohta 4.4). Varovaisuutta suositellaan, jos Iloprost Zentiva-valmistetta käytetään yhtä aikaa muiden verenpainetta alentavien tai verisuonia laajentavien aineiden kanssa, koska tällöin annosta pitää ehkä muuttaa.

Koska iloprosti estää verihutaleiden toimintaa, sen käyttö seuraavien aineiden kanssa voi lisätä iloprostivälitteistä verihutaleiden estoa, jolloin verenvuotoriski suurenee:

- antikoagulantit esim.
 - hepariini
 - suun kautta otettavat antikoagulantit (joko kumariinityypiset tai suorat)
- tai muut verihutaleiden aggregaatiota estävät aineet esim.
 - asetyylisalisyylihappo
 - ei-steroidaaliset tulehduskipulääkkeet
 - ei-selektiiviset fosfodiesteriäasin estäjät, kuten pentoksifylliini
 - selektiiviset fosfodiesteriäasi 3:n (PDE3) estäjät, kuten silostatsoli tai anagreliditklopidiini
 - tiklopidiini

- klopidogreeli
- glykoproteiini IIb:n ja IIIa:n antagonistit, kuten
 - o absiksimabi
 - o eptifibatidi
 - o tirofibaani
- defibrotiidi.

Antikoagulantteja tai muita verihutaleiden aggregaatiota estäviä aineita käyttäviä potilaita on seurattava huolellisesti normaalin hoitokäytännön mukaan.

Laskimonsisäinen iloprosti-infuusio ei vaikuta toistuvien oraalisten digoksiiniannosten eikä samanaikaisesti annetun kudoksen plasminogeeniaktivaattorin (t-PA) farmakokinetiikkaan. Iloprostin sytokromi P450 -entsyymejä estävää vaikutusta ei ole tutkittu kliinisesti, mutta *in vitro* -tutkimusten mukaan se ei estä ko. entsyymijärjestelmän kautta tapahtuvaa lääkeainemetaboliaa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisessä iässä olevat naiset

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä Iloprost Zentiva-hoidon aikana.

Raskaus

Naisten, joilla on keuhkoverenpainetauti, tulisi välttää tulemasta raskaaksi, koska raskaus saattaa johtaa sairauden hengenvaaralliseen pahenemiseen.

Eläinkokeissa on havaittu vaikutuksia lisääntymiseen (ks. kohta 5.3).

Iloprostin käytöstä raskaana oleville naisille on vain vähän tietoja. Kun otetaan huomioon hoidon mahdolliset hyödyt äidille, jos nainen tulee raskaaksi, Iloprost Zentiva-valmisteiden käyttöä raskauden aikana voi harkita ainoastaan hyötyjen ja riskien huolellisen arvioinnin jälkeen raskaudenaikaisen keuhkoverenpainetaudin riskeistä huolimatta, jos nainen päättää jatkaa raskautta.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö/erittyvätkö iloprosti/metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Hyvin pieniä määriä iloprostia havaittiin rottien rintamaidossa (ks. kohta 5.3). Imeväiseen kohdistuvia mahdollisia riskejä ei voida poissulkea, ja rintaruokintaa on suositeltavaa välttää Iloprost Zentiva-hoidon aikana.

Hedelmällisyys

Eläinkokeissa iloprostilla ei ole havaittu haitallista vaikutusta hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Iloprost Zentiva-valmisteella on huomattava vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn potilailla, joilla on hypotension oireita, kuten huimausta.

Hoidon alussa tulee noudattaa varovaisuutta, kunnes valmisteiden yksilölliset vaikutukset potilaaseen tiedetään.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Lukuun ottamatta valmisteiden annostelutavasta (inhalaatio) johtuvia paikallisia vaikutuksia, kuten yskää, iloprostin haittavaikutukset liittyvät prostasykliinien farmakologisiin ominaisuuksiin.

Kliinisten tutkimusten perusteella yleisimminkin havaittuja haittavaikutuksia ($\geq 20\%$) ovat vasodilataatio (mukaan lukien hypotensio), päänsärky ja yskä. Vakavimpia haittavaikutuksia olivat hypotensio, verenvuoto ja bronkospasmi.

Haittavaikutusluettelo taulukon muodossa

Alla esitetyt haittavaikutukset perustuvat yhdistettyihin tietoihin faasin II ja III kliinisistä tutkimuksista, joissa iloprostia sai 131 potilasta, ja markkinoilletulon jälkeisen seurannan aikana saatuihin tietoihin. Nämä haittavaikutukset ovat yleisyydeltään hyvin yleisiä ($\geq 1/10$) tai yleisiä ($\geq 1/100, < 1/10$). Haittavaikutukset, jotka on havaittu vasta markkinoilletulon jälkeisen seurannan aikana ja joiden yleisyyttä ei voitu arvioida kliinisistä tutkimuksista saatujen tietojen perusteella, on merkitty kohtaan ”Yleisyys tuntematon”.

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Elinjärjestelmäluokka (MedDRA)	Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)	Yleinen ($\geq 1/100, < 1/10$)	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Veri ja imukudos	Verenvuodot*§		Trombosytopenia
Immuunijärjestelmä			Yliherkkyys
Hermosto	Päänsärky	Heitehuimaus	
Sydän		Takykardia Sydämentykytys	
Verisuonisto	Vasodilataatio Punoitus	Pyörtyminen [§] (ks. kohta 4.4) Hypotensio*	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Epämiellyttävä tunne rinnassa / rintakipu Yskä	Hengenahdistus Nielun ja kurkunpään kipu Kurkun ärsytys	Bronkospasmi* (ks. kohta 4.4) / vinkuva hengitys
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi	Ripuli Oksentelu Suun ja kielen ärsytys, kipu mukaan lukien	Makuhäiriö
Iho ja ihonalainen kudos		Ihottuma	
Luusto, lihakset ja sidekudos	Leukakipu / leukalukko		
Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat	Periferaalinen turvotus [§]		

* Hengenvaarallisia ja/tai fataaleja tapauksia on raportoitu.

§ ks. kohta ”Haittavaikutusten kuvauksia”

Haittavaikutusten kuvauksia

Verenvuodot (useimmiten nenäverenvuoto ja veriyskö) olivat odotetusti hyvin yleisiä tässä potilasryhmässä, joista suurella osalla oli samanaikainen antikoagulanttilääkitys. Verenvuodon riski saattaa kasvaa potilaalla annettaessa samanaikaisesti verihutaleiden aggregaatiota mahdollisesti estäviä aineita tai antikoagulantteja (ks. kohta 4.5). Fataaleja tapauksia olivat mm. aivoverenvuoto ja kallonsisäinen verenvuoto.

Pyörtyminen on sairauteen liittyvä tavallinen oire, mutta sitä voi esiintyä myös hoidon aikana. Pyörtymistäipumuksen lisääntyminen voi johtua perussairauden vaikeutumisesta tai lääkkeen riittämättömästä tehosta (ks. kohta 4.4).

Kliinisissä tutkimuksissa perifeeristä ödeemaa raportoitiin esiintyneen 12,2 %:lla iloprostihoitoa saaneista potilaista ja 16,2 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista. Perifeerinen ödeema on sairauteen liittyvä erittäin yleinen oire, mutta sitä voi esiintyä myös hoidon aikana. Perifeerisen ödeeman esiintyminen voidaan liittää taudin pahenemiseen tai valmisteen riittämättömään tehoon.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista.

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet

Yliannostustapauksia on raportoitu. Oireet liittyvät pääasiassa iloprostin verisuonia laajentavaan vaikutukseen. Yliannostuksen jälkeen yleisesti havaittavia oireita ovat huimaus, päänsärky, ihon punoitus, pahoinvointi, leukakipu tai selkäkipu. Hypotensiota, verenpaineen kohoamista, brady- tai takykardiaa, oksentelua, ripulia ja raajakipua saattaa myös esiintyä.

Hoito

Spesifistä vastalääkettä ei tunneta. Yliannostuksen sattuessa on syytä keskeyttää lääkkeen inhalointi, seurata potilaan tilaa ja antaa oireenmukaista hoitoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antitromboottiset lääkeaineet, aggregaation estäjät lukuun ottamatta hepariinia, ATC-koodi: B01AC11

Iloprost Zentiva-valmisteen vaikuttava aine iloprosti on synteettinen prostasykliinianalogi. Sillä on todettu olevan seuraavia farmakologisia vaikutuksia *in vitro*:

- verihituleiden aggregaation, adheesion ja vapautumisreaktion estyminen
- arteriolien ja venulien laajeneminen
- hiussuonitheyden lisääntyminen sekä välittäjäaineiden, kuten serotoniinin tai histamiinin, aiheuttaman verisuonten läpäisevyyttä lisäävän vaikutuksen väheneminen mikroverenkierrossa
- endogeenisen fibrinolyysin aktivaatio.

Farmakologiset vaikutukset Iloprost Zentiva-inhalaation jälkeen:

Keuhkovaltimoiden suora vasodilataatio, mikä laskee merkittävästi keuhkovaltimopainetta ja keuhkoverisuonivastusta ja parantaa sydämen minuuttitilavuutta samoin kuin laskimoveren happikylläisyyttä.

Pienessä satunnaistetussa, 12 viikon kaksoissokkoutetussa, plasebokontrolloidussa tutkimuksessa (STEP-tutkimus) 34 potilasta, joiden hemodynaaminen tila oli vakaa ennen hoitoa, sai bosentaania 125 mg kaksi kertaa vuorokaudessa vähintään 16 viikon ajan ja sietä inhaloitavan iloprostin lisäämisen pitoisuudella 10 mikrogrammaa/ml (enintään 5 mikrogrammaa 6–9 kertaa vuorokaudessa valvellaoloaikana). Päivittäin inhaloitu annos oli keskimäärin 27 mikrogrammaa ja inhalaatioiden määrä vuorokaudessa oli keskimäärin 5,6. Bosentaani- ja iloprostihoitoa samanaikaisesti saaneiden

potilaiden akuutit haittavaikutukset vastasivat havaintoja, jotka saatiin laajemmasta, faasin III tutkimuksesta, jossa potilaat saivat vain iloprostia. Yhteistehosta ei voida vetää luotettavia johtopäätöksiä, koska otos oli suppea ja tutkimuksen kesto oli lyhyt.

Vertailevaa kliinistä tutkimustietoa samoille potilaille laskimon sisäisesti ja inhalaationa annetun iloprostin aikaansaamasta välittömästä hemodynaamisesta vasteesta ei ole saatavissa. Havaittujen hemodynaamisten muutosten perusteella inhaloitu lääke vaikuttaa ensin lähinnä keuhkoverisuoniin. Yksittäisen inhalaation keuhkoverisuonia laajentava vaikutus tasoittuu 1–2 tunnin kuluessa.

Näillä hemodynaamisilla tuloksilla ei kuitenkaan liene merkittävää ennustearvoa, koska inhaloidun iloprostin aiheuttama akuutti vaste ei välttämättä korreloi lääkityksen pitkäaikaiseen hyötyyn.

Teho pulmonaalihypertensiota sairastavilla aikuispotilailla

Stabiilia pulmonaalihypertensiota sairastaville 203 aikuispotilaille (inhaloitava iloprosti n= 101; plasebo n=102) tehtiin faasin III satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, plasebokontrolloitu monikeskustutkimus (tutkimus RRA02997), jossa potilaan senhetkiseen lääkitykseen lisättiin inhaloitava iloprosti pitoisuudella 10 mikrogrammaa/ml (tai plasebo). Potilaan lääkitys saattoi sisältää antikoagulantteja, vasodilataattoreita (esim. kalsiumkanavan estäjät), diureetteja, happea ja digitalista, mutta ei PGI₂:ta (prostasykliini tai sen analogit). Tutkimukseen otetuista potilasta 108 sairasti primaarista pulmonaalihypertensiota ja 95 sekundaarista pulmonaalihypertensiota. Jälkimmäisistä 56 tapaukseen liittyi krooninen tromboembolinen sairaus, 34 tapaukseen sidekudostauti (CREST ja skleroderma mukaan lukien) ja 4 tapauksen katsottiin liittyvän ruokahalua alentavien lääkevalmisteiden käyttöön. 6 minuutin kävelytestin lähtöarvot kuvastivat kohtalaista liikunnan rajoittuneisuutta. Iloprostiryhmässä keskiarvotulos oli 332 metriä (mediaani 340 metriä) ja plaseboryhmässä 315 metriä (mediaani 321 metriä). Iloprostiryhmässä keskimääräinen inhaloitava päiväannos oli keskimäärin 30 mikrogrammaa (vaihteluväli 12,5–45 mikrogrammaa/pv). Tälle tutkimukselle määritetty tehoa osoittava primaari päätetapahtuma koostui kolmesta eri kriteeristä, jotka olivat fyysisen toimintakyvyn paraneminen vähintään 10 % lähtötasoon verrattuna 12 viikon hoidon jälkeen (6 minuutin kävelytesti), NYHA-luokan paraneminen vähintään yhdellä luokalla lähtötasoon verrattuna 12 viikon hoidon jälkeen ja pulmonaarihypertonia, joka ei saanut pahentua tai potilas kuolla 12 viikon aikana. Iloprostitoidolla vaste saavutettiin 16,8 %:lla potilaista (17/101) ja plaseboidolla 4,9 %:lla potilaista (5/102) (p=0,007).

Iloprostiryhmässä 6 minuutin kävelytestin tulos oli 12 viikon hoidon jälkeen keskimäärin 22 metriä parempi kuin lähtötilanteessa (plaseboryhmässä –3,3 metriä; aineistosta poistettu kuolleet ja puuttuvat arvot).

Iloprostiryhmässä NYHA-luokka parani 26 %:lla potilaista (plaseboryhmässä 15 %) (p=0,032), pysyi entisellään 67,7 %:lla potilaista (plaseboryhmässä 76 %) ja paheni 6,3 %:lla potilaista (plaseboryhmässä 9 %). Invasiiviset hemodynaamiset parametrit määritettiin lähtötilanteessa ja 12 viikon hoidon jälkeen.

Alaryhmäanalyysi osoitti, että sekundaarista pulmonaalihypertensiota sairastavien potilaiden alaryhmässä ei havaittu hoitotehoa plaseboryhmään verrattuna 6 minuutin kävelytestillä mitattuna. 12 viikkoa iloprosti-inhalaatiohoidossa olleiden, primaarista pulmonaalihypertensiota sairastavien 49 potilaan alaryhmässä 6 minuutin kävelytestin keskimääräinen tulos parani 44,7 metriä, kun lähtöarvo oli 329 metriä, ja plaseboryhmän (n=46) tulos huononi 7,4 metriä 324 metrin lähtöarvosta (aineistosta poistettu kuolleet ja puuttuvat arvot).

Pediatriset potilaat

Tutkimuksia, joissa iloprostia olisi annettu pulmonaalihypertensiota sairastaville lapsille, ei ole tehty.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Kun iloprostia pitoisuudella 10 mikrogrammaa/ml annettiin pulmonaalihypertensiota sairastaville potilaille tai terveille vapaaehtoisille inhalaationa (5 mikrogramman annos iloprostia suukappaleesta: inhalaatioaika 4,6-10,6 min), oli keskimääräinen huippupitoisuus seerumissa noin 100–200 pikogrammaa/ml inhaloinnin lopussa. Tämän jälkeen pitoisuus pienenee puoliintumisajan ollessa noin 5–25 minuuttia. 30 minuutin – 2 tunnin kuluttua inhalaation päättymisestä iloprostia ei enää ole todettavissa sentraalisesta tilasta (pienin määritettävissä oleva pitoisuus on 25 pikogrammaa/ml).

Jakautuminen

Inhalaationa annetun iloprostin jakautumista ei ole tutkittu.

Laskimoinfuusion jälkeen vakaan tilan jakautumistilavuus oli terveillä koehenkilöillä 0,6–0,8 l/kg. Iloprostin sitoutuminen plasman proteiineihin riippuu iloprostin pitoisuudesta plasmassa pitoisuuden ollessa 30–3 000 pg/ml. Sitoutumisaste on noin 60 %, josta 75 % sitoutuu albumiiniin.

Biotransformaatio

Inhalaation jälkeistä iloprostin metaboliaa ei ole tutkittu.

Laskimoannostelun jälkeen suuri osa iloprostiannoksesta metaboloituu karboksyylin sivuketjun beetaoksidation kautta. Iloprosti ei erity muuttumattomassa muodossa. Päämetaboliitti on tetranoriloprosti, jota esiintyy virtsassa sekä vapaana että konjugoituneessa muodossa. Eläinkokeiden perusteella tetranor-iloprostilla ei ole farmakologista vaikutusta. *In vitro* -tulosten perusteella CYP 450 -välitteisellä metaboliolla on vain vähäinen merkitys iloprostin lääkeaineenvaihdunnan kannalta. *In vitro* -tutkimusten perusteella iloprostin metabolia keuhkoissa vaikuttaa olevan samanlainen sekä laskimoon että inhalaationa annetun annoksen jälkeen.

Eliminaatio

Inhalaationa annetun iloprostin eliminaatiota ei ole tutkittu.

Sellaisilla koehenkilöillä, joiden munuaiset ja maksa toimivat normaalisti, laskimoinfuusiona annosteltu iloprosti eliminoituu yleensä kaksivaiheisesti niin, että keskimääräiset puoliintumisaajat ovat 3–5 minuuttia ja 15–30 minuuttia. Iloprostin kokonaispuhdistuma on noin 20 ml/kg/min, mikä viittaa iloprostin metaboloitumiseen myös maksan ulkopuolella.

Massatasetutkimuksessa ³H-iloprostia annettiin terveille koehenkilöille. Laskimoinfuusion jälkeen annetusta kokonaisradioaktiivisuudesta löytyi 81 %; virtsasta 68 % ja ulosteesta 12 %. Metaboliitit eliminoituvat plasmasta ja virtsasta kahdessa vaiheessa, joiden puoliintumisaajat ovat noin 2 ja 5 tuntia (plasma) ja noin 2 ja 18 tuntia (virtsa).

Farmakokinetiikka eri sumuttimilla

Breelib-sumutinlaite

27 potilaalle, joiden tila oli vakaa annettaessa 10 mikrog/ml iloprostia I-Neb-sumuttimella, tehdyssä satunnaistetussa vaihtovuoroisessa tutkimuksessa verrattiin Breelib- tai I-Neb AAD -sumutinlaitteella kerta-annoksena annetun iloprostin (2,5 tai 5 mikrogrammaa iloprostia) farmakokinetiikkaa.

Sen jälkeen, kun nämä annokset oli inhaloitu Breelib-sumuttimella, maksimipitoisuudet (C_{max}) ja systeeminen altistukset ($AUC(0-t_{last})$) suurensivat suhteessa annokseen.

Sen jälkeen, kun potilas oli inhaloinut Breelib-sumuttimella 5 mikrogrammaa iloprostia annettuna 20 mikrog/ml iloprostia, C_{max} oli 77 % suurempi ja $AUC(0-t_{last})$ 42 % suurempi verrattuna saman annoksen inhalaatioon I-Neb AAD -sumuttimella annettuna 10 mikrog/ml iloprostia. Eri tutkimusten mukaan iloprostin C_{max} ja $AUC(0-t_{last})$ olivat Breelib-laitteella tehdyn inhalaation jälkeen kuitenkin yhä samoissa rajoissa kuin muita sumuttimia 10 mikrog/ml iloprostia käytettäessä havaitut arvot.

I-Neb AAD -sumutinlaite

Farmakokinetiikkaa tutkittiin erityisissä tutkimusolosuhteissa pidennetyllä inhalaatioajalla satunnaistetussa vaihtovuoroisessa tutkimuksessa, johon osallistui 19 tervettä aikuista miestä, jotka saivat kerta-annoksen 10 mikrog/ml iloprostia ja 20 mikrog/ml iloprostia (5 mikrogramman annos iloprostia suukappaleeseen) I-Neb-laitetta käyttäen. 20 mikrog/ml iloprostin käytön jälkeen havaittiin samanlainen systeeminen altistuminen ($AUC(0-t_{last})$) ja noin 30 % korkeampi enimmäispitoisuus

seerumissa (C_{\max}) verrattuna 10 mikrog/ml iloprostin käyttöön, mikä vastasi 20 mikrog/ml iloprostin lyhyempiä inhalaatioaikoja.

Muut erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Tutkimuksessa, jossa iloprostia annettiin laskimoinfuusiona, puhdistuma oli jaksottaista dialyysihoitoa saavilla, loppuvaiheen munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla merkitsevästi pienempi (keskimäärin 5 ± 2 ml/min/kg) kuin niillä munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla, jotka eivät olleet jaksottaisessa dialyysihoidossa (keskimääräinen puhdistuma 18 ± 2 ml/min/kg).

Maksan vajaatoiminta

Koska iloprosti metaboloituu pääosin maksassa, vaikuttavat maksan toiminnan muutokset sen pitoisuuteen plasmassa. Laskimoinfuusiotutkimuksessa saatiin tulokset kahdeksalta maksakirroosia sairastavalta potilaalta. Iloprostin puhdistuman arvioidaan olevan näillä potilailla keskimäärin 10 ml/min/kg.

Sukupuoli

Sukupuolella ei ole kliinistä merkitystä iloprostin farmakokinetiikan kannalta.

Iäkkäät

Farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu iäkkäillä potilailla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Systeeminen toksisuus

Akuuteissa toksisuustutkimuksissa iloprostin kaksi kertaluokkaa laskimoon annosteltavia hoitoannoksia suuremmat laskimonsisäiset ja oraaliset kerta-annokset aiheuttivat vaikeita myrkytysoireita tai kuoleman. Kun otetaan huomioon iloprostin hyvä farmakologinen teho ja hoitoon tarvittavat absoluuttiset annokset, ei ihmisellä ole akuutin toksisuuden riskiä näiden tutkimusten perusteella. Kuten prostasykliinit yleensä, iloprosti aiheutti hemodynaamisia vaikutuksia, kuten verisuonten laajenemista, ihon punoitusta, hypotensiota, verihituleiden toiminnan estymistä, hengenahdistusta, ja yleisiä myrkytysoireita, kuten apatiaa, kävelyhäiriöitä ja asennon muutoksia.

Jatkuva, enimmillään 26 viikkoa kestänyt laskimoon tai ihon alle annettu infuusio ei aiheuttanut toksisia elinvaikutuksia jyrksijöille eikä ei-jyrksijöille, vaikka niille annetut annokset ylittivät ihmisille annettavan hoitoannoksen aiheuttaman systeemisen altistuksen 14–47-kertaisesti (plasman lääkeainepitoisuuksien perusteella). Tutkimuksessa todettiin vain odotettuja farmakologisia vaikutuksia, kuten hypotensiota, ihon punoitusta, hengenahdistusta ja suolen motiliteetin lisääntymistä.

Rotilla tehdyssä kroonisessa 26 viikkoa kestäneessä inhalaatiotutkimuksessa suurin saavutettu annos 48,7 mikrogrammaa/kg/vrk määritettiin ”ei havaittuja haittavaikutuksia -tasoksi”(NOAEL). Systeemiset altistukset olivat inhalaation jälkeen yli 10 kertaa suurempia (C_{\max} , kumulatiivinen AUC) kuin terapeuttiset altistukset ihmisellä.

Genotoksisuus, tuumorigeenisuus

Genotoksisuuteen liittyneissä *in vitro*- (bakteeri- ja nisäkässoluissa, ihmisen lymfosyyteissä) ja *in vivo*-tutkimuksissa (mikronukleus-testi) ei todettu mutageenistä potentiaalia.

Tuumorigeenisuustutkimuksissa iloprostin ei havaittu aiheuttavan kasvaimia rotalle eikä hiirelle.

Lisääntymistoksikologia

Rotilla tehdyssä alkio- ja sikiötoksisuustutkimuksissa iloprostin jatkuva iv-annostelu aiheutti yksittäisten etutassun varpaiden epämuodostumia muutamilla sikiöillä/poikasilla annoksesta riippumatta.

Näitä muutoksia ei pidetä teratogeenisina vaikutuksina, vaan ne liittyvät todennäköisimmin iloprostin aiheuttamaan, fetoplasentaalisen yksikön hemodynaamisista muutoksista johtuvaan kasvuun

hidastumiseen organogeneesin loppuvaiheessa. Jälkeläisillä ei havaittu häiriötä syntymän jälkeisessä kehityksessä eikä lisääntymiskyvyssä, mikä viittaa siihen, että rotilla todettu kasvun hidastuminen korjaantui syntymän jälkeisen kehityksen aikana. Vastaavissa kaneilla ja apinoilla tehdyissä alkiotoksisuustutkimuksissa ei todettu varpaiden epämuodostumia eikä muita karkeita rakenteen poikkeavuuksia edes huomattavasti suurempia, ihmisen annokseen nähden moninkertaisia annoksia käytettäessä.

Rotilla todettiin maidossa pieniä määriä ilprostia ja/tai sen metaboliitteja (alle 1 % laskimoon annetusta ilprostiannoksesta). Rintaruokinnan aikana aineen vaikutukselle altistuneilla eläimillä ei havaittu häiriötä syntymän jälkeisessä kehityksessä eikä lisääntymiskyvyssä.

Paikallinen siedettävyys, paikallinen herkistävä vaikutus ja antigeenisuus

Rotilla tehdyissä, enimmillään 26 viikkoa kestäneissä inhalaatiotutkimuksissa ilprostivalmiste, jonka pitoisuus oli 20 mikrogrammaa/ml, ei aiheuttanut ylä- eikä alahengitysteiden paikallista ärsytystä.

Marsuilla tehdyissä ihoherkistys- (maksimointitesti) ja antigeenisuustutkimuksissa ei todettu herkistävää vaikutusta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Etanoli 96%
Trometamoli
Natriumkloridi
Kloorivetyhappo (pH:n säätämistä varten)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

Iloprost Zentiva 10 mikrog/ml sumutinliuos: 3 vuotta
Iloprost Zentiva 20 mikrog/ml sumutinliuos: 3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita. Ei saa jäätyä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)

Iloprost Zentiva 10 mikrog/ml sumutinliuos: 1 ml:n värittömät, hydrolyyttiset tyypin I lasiampullit sisältävät 1 ml sumutinliuosta. Ampullit on varustettu värirenkaalla (sininen) ja pakattu läpipainopakkaukseen. Läpipainopakkaus on pakattu kartonkipakkaukseen.

Iloprost Zentiva 20 mikrog/ml sumutinliuos: 1 ml:n värittömät, hydrolyyttiset tyypin I lasiampullit sisältävät 1 ml sumutinliuosta. Ampullit on varustettu kahdella värirenkaalla (punainen – keltainen) ja pakattu läpipainopakkaukseen. Läpipainopakkaus on pakattu kartonkipakkaukseen.

Pakkauskoot:

Iloprost Zentiva 10 mikrog/ml sumutinliuos:
10x1 ml (2 läpipainopakkausta à 5 ampullia)
30x1 ml (6 läpipainopakkausta à 5 ampullia)

40x1 ml (8 läpipainopakkausta à 5 ampullia)
42x1 ml (8 läpipainopakkausta à 5 ampullia ja 1 läpipainopakkaus à 2 ampullia)
168x1 ml (33 läpipainopakkausta à 5 ampullia ja 1 läpipainopakkaus à 3 ampullia)
Moniannospakkaus: 160 ampullia (4 pakkausta sisältäen 8 läpipainopakkausta à 5 ampullia)

Iloprost Zentiva 20 mikrog/ml sumutinliuos:
30x1 ml (6 läpipainopakkausta à 5 ampullia)
42x1 ml (8 läpipainopakkausta à 5 ampullia ja 1 läpipainopakkaus à 2 ampullia)
168x1 ml (33 läpipainopakkausta à 5 ampullia ja 1 läpipainopakkaus à 3 ampullia)
Moniannospakkaus: 160 ampullia (4 pakkausta sisältäen 8 läpipainopakkausta à 5 ampullia)

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Jokaista inhalaatiokertaa varten tyhjennetään yhden Iloprost Zentiva-ampullin koko sisältö sumuttimen eli nebulisaattorin kammioon juuri ennen käyttöä. Sumuttimeen jäänyt liuos tulee hävittää jokaisen inhalaatiokerran jälkeen. Lisäksi on noudatettava tarkasti sumuttimen valmistajan antamia, laitteen hygieenistä käyttöä ja puhdistusta koskevia ohjeita. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Zentiva, k.s.
U kabelovny 130, Dolní Měcholupy,
10237 Praha 10
Tšekki

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

10 mikrogram/ml: 37529
20 mikrogram/ml: 37530

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

14.9.2021

PRODUKTRESUMÉ

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 hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

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

Läke medel	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 dos 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 mikrogramms 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).

Pediatrisk 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 20 mikrogram/ml (guldfärgat program) och iloprost 10 mikrogram/ml (lila program) lösning för nebulisator (dvs cirka 2 mikrometer), men med snabbare tillförsel vid användning av iloprost 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.

		I-Neb AAD	Ungefärlig
--	--	------------------	-------------------

Läkemedel	Dos	Läkemedelsbehållarens spärr	Styrskiva	Inhalations tid
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 överföras 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, batteridrivna 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 inhalerade 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 försiktighet

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 blocktryck 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 symtom 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 kan medföra risk för att inducera bronkospasm, särskilt hos patienter med bronkiell hyperaktivitet (se avsnitt 4.8). Dessutom har nyttan med iloprost för patienter med samtidig

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

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 nebuliseringssessioner 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,
 - klopido­gre­l,
 - 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 Fertilitet, 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 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 bröstmjölk. 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 inledningskede, 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 iloprost 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	
Blodkärl	Vasodilatation Rodnad	Synkope [§] (se avsnitt 4.4) Hypotension*	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Bröstbesvär/ bröstsmärta Hosta	Dyspné Faryngeal värk Halsirritation	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

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

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 prostacyklinanalog. 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 syremättningen 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 placebogruppen (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 placebogruppen (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 placebogruppen, 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 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 kompartiment (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-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. Det 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 det 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 ($AUC(0-t_{\text{sista}})$) dosproportionerligt.

C_{\max} och $AUC(0-t_{\text{sista}})$ 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 $AUC(0-t_{\text{sista}})$ 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 ($AUC(0-t_{\text{sista}})$) 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 intermitterande dialysbehandling, ha signifikant lägre clearance (medelvärde för $CL = 5 \pm 2$ ml/minut/kg) än vad som observerades hos patienter med njursvikt som inte fick intermitterande dialysbehandling (medelvärde för $CL = 18 \pm 2$ 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 iaktogs.

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, tumorigenitet

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 tumorigenitetsstudier 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 tillförelse 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: Ampuller à 1 ml, färglösa, hydrolytiskt glas typ I, innehållande 1 ml lösning för nebulisator, märkta med en färgad ring (blå), förpackade i blister samt kartong.

Iloprost Zentiva 20 mikrogram/ml lösning för nebulisator: Ampuller à 1 ml, färglösa, hydrolytiskt glas typ I, innehållande 1 ml lösning för nebulisator, märkta med två färgade ringar (röd, gul), förpackade 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)

40x1 ml (8 blister à 5 ampuller)

42x1 ml (8 blister à 5 ampuller samt 1 blister med 2 ampuller)

168x1 ml (33 blister à 5 ampuller samt 1 blister med 3 ampuller)

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

Iloprost Zentiva 20 mikrogram/ml lösning för nebulisator:

30x1 ml (6 blister à 5 ampuller)

42x1 ml (8 blister à 5 ampuller samt 1 blister med 2 ampuller)

168x1 ml (33 blister à 5 ampuller samt 1 blister med 3 ampuller)

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

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

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: 37529

20 mikrogram/ml: 37530

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

Datum för den senaste förnyelsen:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

14.9.2021