SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Iloprost RAFARM 10 microgram/ml verneveloplossing
Iloprost RAFARM 20 microgram/ml verneveloplossing

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Iloprost RAFARM 10 microgram/ml verneveloplossing
1 ml oplossing bevat 10 microgram iloprost (als iloprost-trometamol).
Elke ampul met 1 ml oplossing bevat 10 microgram iloprost.
Elke ampul met 2 ml oplossing bevat 20 microgram iloprost.

Iloprost RAFARM 20 microgram/ml verneveloplossing
1 ml oplossing bevat 20 microgram iloprost (als iloprost-trometamol).
Elke ampul met 1 ml oplossing bevat 20 microgram iloprost.

Hulpstof met bekend effect:
- Iloprost RAFARM 10 microgram/ml:

Elke ml bevat 0,81 mg ethanol 96% (equivalent aan 0,75 mg ethanol).
- Iloprost RAFARM 20 microgram/ml:

Elke ml bevat 1,62 mg ethanol 96% (equivalent aan 1,50 mg ethanol).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Verneveloplossing

Iloprost RAFARM 10 microgram/ml verneveloplossing
Heldere, kleurloze oplossing.

Iloprost RAFARM 20 microgram/ml verneveloplossing
Heldere, kleurloze tot enigszins geelachtige oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van volwassen patiënten met primaire pulmonale hypertensie, geclassificeerd als NYHA functionele klasse III, om de inspanningscapaciteit en de symptomen te verbeteren.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Geneesmiddel	**Te gebruiken geschikt inhalatieapparaat (vernevelaar)**		
Iloprost RAFARM 10 microgram/ml	Breelib	I-Neb AAD	Venta-Neb
Iloprost RAFARM 20 microgram/ml	Breelib	I-Neb AAD	

Het gebruik van Iloprost RAFARM mag alleen worden geïnitieerd en gecontroleerd door een arts die ervaren is in de behandeling van pulmonale hypertensie.

Dosering

Dosis per inhalatiesessie

De behandeling met Iloprost RAFARM moet worden gestart met een eerste geïnhaleerde dosis van 2,5 microgram iloprost afgegeven bij het mondstuk van de vernevelaar. Als deze dosis goed wordt verdragen, moet de dosis worden verhoogd tot 5 microgram iloprost en moet die dosis worden gehandhaafd. In het geval dat de dosis van 5 microgram slecht wordt verdragen, moet de dosis worden verlaagd tot 2,5 microgram iloprost.

Dagelijkse dosis
De dosis per inhalatiesessie moet afhankelijk van de individuele behoefte en tolerantie 6 tot 9 keer per dag worden toegediend.

Duur van de behandeling
De duur van de behandeling is afhankelijk van de klinische status en wordt aan het oordeel van de arts overgelaten. Indien patiënten bij deze behandeling achteruitgaan, moet een intraveneuze behandeling met prostacycline worden overwogen.

Speciale populaties

Leverfunctiestoornis
Bij patiënten met een leverfunctiestoornis is de eliminatie van iloprost verminderd (zie rubriek 5.2). Om een ongewenste ophoping gedurende de dag te vermijden, moet tijdens het bepalen van de aanvangsdosis speciale voorzichtigheid worden betracht met deze patiënten. In eerste instantie moeten er doses van 2,5 microgram iloprost worden toegediend met behulp van Iloprost RAFARM 10 microgram/ml met een doseringsinterval van 3-4 uur (wat overeenkomt met een toediening van maximaal 6 maal per dag). Daarna kan het doseringsinterval voorzichtig verkleind worden op basis van de individuele tolerantie. Ook indien een dosis tot 5 microgram iloprost is geïndiceerd moeten er aanvankelijk weer doseringsintervallen van 3-4 uur worden gekozen en mogen deze afhankelijk van de individuele tolerantie weer verkleind worden. Een accumulatie van iloprost na een behandeling gedurende meerdere dagen is, gezien de onderbreking van de toediening van het geneesmiddel gedurende de nacht, niet waarschijnlijk.

Nierfunctiestoornis
Bij patiënten met een creatinineklaring van > 30 ml/min (bepaald uit serumcreatinine met behulp van de Cockroft-Gault-formule) is het niet nodig de dosis aan te passen. Patiënten met een creatinineklaring van ≤ 30 ml/min werden in het klinisch onderzoek niet onderzocht. Gegevens over intraveneus toegediende iloprost wezen uit dat de eliminatie verminderd is bij patiënten met een nierfunctiestoornis met noodzaak voor dialyse. Daarom moeten dezelfde doseringsadviezen als voor patiënten met een leverfunctiestoornis (zie hierboven) worden toegepast.

Pediatrische patiënten
De veiligheid en werkzaamheid van Iloprost RAFARM bij kinderen in de leeftijd tot 18 jaar zijn niet vastgesteld.
Er zijn geen gegevens beschikbaar uit gecontroleerde klinische studies.

Wijze van toediening

Iloprost RAFARM moet via verneveling worden geïnhaleerd.
Om accidentele blootstelling te minimaliseren wordt aanbevolen om de ruimte goed geventileerd te houden.

De gebruiksklare Iloprost RAFARM -verneveloplossing wordt toegediend met een geschikt inhalatieapparaat (vernevelaar) (zie hieronder en rubriek 6.6).

Aangezien er is aangetoond dat verschillende vernevelaars aerosols produceren met een enigszins verschillend fysiek karakter en de oplossing mogelijk sneller afleveren (zie rubriek 5.2), behoren patiënten, die stabiel zijn op een bepaald type vernevelaar, niet over te stappen naar een ander type vernevelaar zonder toezicht van de behandelend arts.

- **Breelib**

Breelib is een klein, met de hand vast te houden, op batterijen werkend, ademhaling activerend, vibrerend en op maastechnologie gebaseerd systeem.

Iloprost RAFARM 10 microgram/ml (ampul van 1 ml) en Iloprost RAFARM 20 microgram/ml verneveloplossing

Iloprost RAFARM 10 microgram/ml verneveloplossing (ampul van 1 ml) geeft 2,5 microgram af en Iloprost RAFARM 20 microgram/ml verneveloplossing geeft 5 microgram af bij het mondstuk van de Breelib- vernevelaar.

Bij het begin van de behandeling met Iloprost RAFARM of als de patiënt wordt overgeschakeld van een ander apparaat, moet de eerste inhalatie plaatsvinden met een ampul van 1 ml Iloprost RAFARM 10 microgram/ml (zie rubriek 4.4). Als inhalatie met Iloprost RAFARM 10 microgram/ml goed wordt verdragen, moet de dosering worden verhoogd door gebruik van Iloprost RAFARM 20 microgram/ml. Deze dosis moet worden gehandhaafd. In het geval dat Iloprost RAFARM 20 microgram/ml slecht wordt verdragen, moet de dosis worden verlaagd door een ampul van 1 ml van Iloprost RAFARM 10 microgram/ml te gebruiken (zie rubriek 4.4).

De duur van een inhalatiesessie met de Breelib-vernevelaar is ongeveer 3 minuten, waaruit de hogere afgiftesnelheid blijkt van de Breelib in vergelijking met andere vernevelaars.

Patiënten die beginnen met de behandeling met Iloprost RAFARM of die overschakelen van een ander apparaat naar Breelib dienen onder nauwlettend toezicht te staan van de behandelend arts om er zeker van te zijn dat de dosering en de snelheid van inhalatie goed worden verdragen.

Wanneer de Breelib-vernevelaar wordt gebruikt, volg dan de instructies voor gebruik die met het apparaat worden meegeleverd.
Vul de medicatiekamer vlak voor gebruik met Iloprost RAFARM .

- **I-Neb AAD**

Het I-Neb AAD systeem is een draagbaar, met de hand vast te houden, vibrerend en op maastechnologie gebaseerd vernevelsysteem. Dit systeem produceert druppels op ultrasone wijze, welke de oplossing door een maas dwingt. De I-Neb AAD vernevelaar is geschikt gebleken voor de toediening van Iloprost RAFARM 10 microgram/ml (ampul van 1 ml) en 20 microgram/ml verneveloplossing. De Mass Median Aerodynamic Diameter (MMAD) van de aerosol, gemeten met I-Neb-vernevelsystemen uitgerust met een krachtniveau 10-schijf, was vergelijkbaar tussen Iloprost RAFARM 20 microgram/ml (gouden programma) en Iloprost RAFARM 10 microgram/ml (paars programma) verneveloplossingen (d.w.z.: circa 2 micrometer), maar met snellere afgifte bij gebruik van Iloprost RAFARM 20 microgram/ml.

De dosis die door het I-Neb AAD systeem wordt afgegeven, wordt geregeld door de medicatiekamer in combinatie met een regelschijf. Elke medicatiekamer heeft een kleurcode en een bijbehorende regelschijf met dezelfde kleurcode.

Iloprost RAFARM 10 microgram/ml verneveloplossing (ampul van 1 ml)

De behandeling met Iloprost RAFARM met het I-Neb systeem moet worden gestart met een eerste geïnhaleerde dosis van 2,5 microgram iloprost afgegeven bij het mondstuk van de vernevelaar met gebruik van een ampul van 1 ml Iloprost RAFARM 10 microgram/ml. Als deze dosis goed wordt verdragen, moet de dosis worden verhoogd tot 5 microgram iloprost met gebruik van een ampul van 1 ml Iloprost RAFARM 10 microgram/ml en moet die dosis worden gehandhaafd. In het geval dat de dosis van 5 microgram slecht wordt verdragen, moet de dosis worden verlaagd tot 2,5 microgram iloprost.

Deze vernevelaar bewaakt het ademhalingspatroon en bepaalt zo de aerosolpulsetijd die nodig is om een vooraf ingestelde dosis van 2,5 of 5 microgram iloprost af te geven.
Voor de dosis van 2,5 microgram van Iloprost RAFARM 10 microgram/ml wordt de medicatiekamer met de rode afsluiting gebruikt samen met de rode regelschijf.
Voor de dosis van 5 microgram van Iloprost RAFARM 10 microgram/ml wordt de medicatiekamer met de paarse afsluiting gebruikt samen met de paarse regelschijf.

Voor elke inhalatiesessie met de I-Neb AAD wordt de inhoud van één ampul van 1 ml Iloprost RAFARM 10 microgram/ml, met een gekleurde stip (geel), vlak voor gebruik naar de medicatiekamer overgebracht.

Genees-middel	**Ampul met gekleurde ronde**	**Dosering**	**I-Neb AAD**		**Geschatte inhalatie-**
Genees-middel	**Ampul gekleurde ring**	**Dosering**	**Afsluiting medicatie-kamer**	**Regel-schijf**	**Geschatte inhalatie-tijd**
Iloprost RAFARM 10 microgram/ml verneveloplossing	Ampul van 1 ml een gele stip	2,5 mcg	rood	rood	3,2 min
		5 mcg	paars	paars	6,5 min

Iloprost RAFARM 20 microgram/ml verneveloplossing

Alleen patiënten met een vaste onderhoudsdosis van 5 microgram die herhaaldelijk verlengde inhalatietijden ervoeren met Iloprost RAFARM 10 microgram/ml, wat tot onvolledige inhalatie zou kunnen leiden, kunnen geschikt geacht worden voor overschakeling op Iloprost RAFARM 20 microgram/ml.

Nauwlettend toezicht door de behandelend arts is noodzakelijk als wordt overgeschakeld van Iloprost RAFARM 10 microgram/ml naar Iloprost RAFARM 20 microgram/ml om de acute tolerantie gerelateerd aan de snellere afleversnelheid van iloprost met de dubbele concentratie te controleren.

Deze vernevelaar bewaakt het ademhalingspatroon en bepaalt zo de aerosolpulsetijd die nodig is om de vooraf ingestelde dosis van 5 microgram iloprost af te geven.
Voor de dosis van 5 microgram van Iloprost RAFARM 20 microgram/ml wordt de medicatiekamer met de goudkleurige afsluiting gebruikt samen met de goudkleurige regelschijf.

Voor elke inhalatiesessie met de I-Neb AAD wordt de inhoud van één ampul met 1 ml Iloprost RAFARM 20 microgram/ml, gemarkeerd met een gekleurde stip (oranje), direct voor gebruik in de medicatiekamer overgebracht.

Geneesmiddel	**Ampul met gekleurde ronde ampul stip**	**Dosering**	**I-Neb AAD**	
			Afsluiting medicatie-kamer	**Regelschijf**
Iloprost RAFARM 20 microgram/ml verneveloplossing	Ampul van 1 ml een oranje stip	5 mcg	goudkleurig	goudkleurig

- **Venta-Neb**

Venta-Neb, een draagbare ultrasone vernevelaar op batterijen, is geschikt gebleken voor de toediening van Iloprost RAFARM 10 microgram/ml verneveloplossing (ampul van 2 ml). De gemeten MMAD van de aerosoldruppeltjes was 2,6 micrometer.

De behandeling met Iloprost RAFARM met de Venta-Neb moet worden gestart met een eerste geïnhaleerde dosis van 2,5 microgram iloprost afgegeven bij het mondstuk van de vernevelaar met gebruik van een ampul van 2 ml Iloprost RAFARM 10 microgram/ml. Als deze dosis goed wordt verdragen, moet de dosering worden verhoogd tot 5 microgram iloprost met gebruik van een ampul van 2 ml Iloprost RAFARM 10 microgram/ml en moet die dosis worden gehandhaafd. In het geval dat de dosis van 5 microgram slecht wordt verdragen, moet de dosis worden verlaagd tot 2,5 microgram iloprost.

Voor elke inhalatiesessie met de Venta-Neb wordt de inhoud van één ampul van 2 ml van Iloprost RAFARM 10 microgram/ml met een gekleurde stip (blauw), vlak voor gebruik in de medicatiekamer van de vernevelaar overgebracht.

Er kunnen twee programma's worden gevolgd:

P1 Programma 1: 5 microgram actieve stof op het mondstuk met 25 inhalatiecycli.
P2 Programma 2: 2,5 microgram actieve stof op het mondstuk met 10 inhalatiecycli.
De arts bepaalt de selectie van het vooraf ingestelde programma.

Venta-Neb geeft een optisch en akoestisch signaal om de patiënt aan te zetten te inhaleren. Zodra de vooraf ingestelde dosis is afgegeven stopt dit signaal.
Ter verkrijging van de juiste druppelgrootte voor de toediening van Iloprost RAFARM 10 microgram/ml verneveloplossing dient het groene keerplaatje gebruikt te worden. Raadpleeg de gebruikershandleiding van de Venta-Neb vernevelaar voor meer informatie.

Genees-middel	**Ampul met gekleurde ronde stip**	**Dosis iloprost bij mondstuk**	**Geschatte inhalatietijd**
Iloprost RAFARM 10 microgram/ml verneveloplossing	Witte ampul van 2 ml een blauwe stip	2,5 mcg 5 mcg	4 min 8 min

Andere vernevelsystemen

De werkzaamheid en tolerantie van geïnhaleerde iloprost bij toediening via andere vernevelsystemen, die andere vernevelingskenmerken van iloprost-oplossing bieden, zijn niet vastgesteld.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Aandoeningen waarbij de effecten van Iloprost RAFARM op de trombocyten het risico op hemorragie kunnen verhogen (bijvoorbeeld actief ulcus pepticum, trauma, intracraniale bloeding).
- Ernstige coronaire hartziekte of instabiele angina pectoris.
- Myocardinfarct in de afgelopen zes maanden.
- Decompensatio cordis indien niet onder nauwlettend medisch toezicht.
- Ernstige aritmieën.
- Cerebrovasculaire gebeurtenissen (bijv. 'transient ischaemic attack', CVA) in de afgelopen 3 maanden.
- Pulmonale hypertensie als gevolg van een veno-occlusieve aandoening.
- Congenitale of verworven hartklepgebreken met klinisch relevante aandoeningen met betrekking tot de myocardfunctie niet gerelateerd aan pulmonale hypertensie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Het gebruik van Iloprost RAFARM wordt niet aanbevolen bij patiënten met een onstabiele pulmonale hypertensie, met een gevorderde vorm van rechter hartfalen. In geval van deterioratie of verslechtering van het rechter hartfalen moet het overstappen op andere geneesmiddelen worden overwogen.

Hypotensie

De bloeddruk moet worden gecontroleerd wanneer met Iloprost RAFARM wordt begonnen. Bij patiënten met een lage systemische bloeddruk en bij patiënten met orthostatische hypotensie of die geneesmiddelen krijgen waarvan bekend is dat deze de bloeddruk verlagen, dient zorgvuldigheid te worden betracht om verdere hypotensie te voorkomen. Patiënten met een systolische bloeddruk lager dan 85 mmHg mogen geen Iloprost RAFARM gaan gebruiken.
Artsen moeten opmerkzaam worden gemaakt op de aanwezigheid van bijkomende aandoeningen of gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen die het risico op hypotensie en syncope zouden kunnen vergroten (zie rubriek 4.5).

Syncope

Het pulmonale vasodilaterende effect van geïnhaleerd iloprost is kortdurend (één tot twee uur). Syncope is een veel voorkomend verschijnsel van de aandoening zelf en kan ook tijdens de behandeling voorkomen. Patiënten die een syncope doormaken in combinatie met pulmonale hypertensie dienen ongebruikelijke belasting, bijvoorbeeld tijdens lichamelijke inspanning, te vermijden. Het kan zinvol zijn voorafgaand aan lichamelijke inspanning te inhaleren. Het vaker optreden van syncope kan duiden op therapeutische gaten, onvoldoende werkzaamheid en/of verergering van de aandoening. De noodzaak de therapie aan te passen en/of te veranderen moet worden overwogen (zie rubriek 4.8).

Patiënten met luchtwegaandoeningen

Inhalatie van Iloprost RAFARM kan het risico met zich meebrengen om bronchospasme te induceren, vooral bij patiënten met bronchiale hyperactiviteit (zie rubriek 4.8). Bovendien is het voordeel van Iloprost RAFARM bij patiënten met bijkomend chronische obstructief longlijden (COPD) en met ernstige astma niet vastgesteld. Patiënten met bijkomende acute pulmonale infecties, COPD en ernstige astma moeten zorgvuldig worden gecontroleerd.

Pulmonale veno-occlusieve ziekte

Pulmonale vasodilatatoren kunnen de cardiovasculaire status van patiënten met pulmonale veno-occlusieve ziekte significant doen verslechteren. Indien symptomen van pulmonaal oedeem optreden, moet de mogelijkheid van geassocieerde pulmonale veno-occlusieve ziekte worden overwogen en moet de behandeling met Iloprost RAFARM worden gestaakt.

Onderbreking van de behandeling

Indien de Iloprost RAFARM -behandeling moet worden onderbroken, is het risico op een rebound-effect formeel niet uitgesloten. Als de behandeling met geïnhaleerde iloprost wordt gestaakt moet de patiënt zorgvuldig worden bewaakt, en bij ernstig zieke patiënten moet een alternatieve behandeling worden overwogen.

Nier- of leverfunctiestoornis

Gegevens over intraveneus toegediende iloprost wezen uit dat de eliminatie bij patiënten met een gestoorde leverfunctie en bij patiënten met nierfalen met noodzaak voor dialyse lager is (zie rubriek 5.2). Een voorzichtige eerste dosistitratie met doseringsintervallen van 3-4 uur wordt aanbevolen (zie rubriek 4.2).

Serumglucosespiegels

Een verlengde orale behandeling tot 1 jaar met iloprostclathraat bij honden hing samen met een licht verhoogde nuchtere glucosespiegel in serum. Het kan niet worden uitgesloten dat dit ook op de mens van toepassing is bij een langdurige behandeling met Iloprost RAFARM.

Ongewenste blootstelling aan Iloprost RAFARM

Om accidentele blootstelling te minimaliseren wordt aangeraden om Iloprost RAFARM te gebruiken met vernevelaars (zoals Breelib of I-Neb) die zijn voorzien van inhalatie-getriggerde systemen, en om de ruimte goed te ventileren.
Pasgeborenen, kinderen jonger dan 1 jaar en zwangere vrouwen mogen niet worden blootgesteld aan Iloprost RAFARM -deeltjes die in de lucht zweven.

Contact met huid en ogen, orale inname

Iloprost RAFARM verneveloplossing mag niet in aanraking komen met de huid en ogen; orale inname van Iloprost RAFARM dient te worden vermeden. Tijdens vernevelingssessies moet het gebruik van een gezichtsmasker worden vermeden en mag er alleen een mondstuk worden gebruikt.

Iloprost RAFARM bevat ethanol

Iloprost RAFARM 10 microgram/ml bevat 0,81 mg alcohol (ethanol) per ml, overeenkomend met 0,081% (w/v). De hoeveelheid van 0,81 mg alcohol per ml in dit middel komt overeen met minder dan 1 ml bier of wijn.

Iloprost RAFARM 20 microgram/ml bevat 1,62 mg alcohol (ethanol) per ml, overeenkomend met 0,162% (w/v). De hoeveelheid van 1,62 mg alcohol per ml in dit middel komt overeen met minder dan 1 ml bier of wijn.

De kleine hoeveelheid alcohol in dit middel heeft geen merkbare effecten.

Overschakelen naar de Breelib-vernevelaar

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over het gebruik van de Breelib-vernevelaar. Voor patiënten die

overschakelen van een ander type apparaat naar de Breelib-vernevelaar moet de eerste inhalatie plaatsvinden met Iloprost RAFARM 10 microgram/ml (ampul van 1 ml), met afgifte van 2,5 microgram iloprost bij het mondstuk, onder nauwlettend medisch toezicht, om zeker te zijn dat de snellere inhalatie met behulp van de Breelib goed wordt verdragen. De eerste dosering dient met 2,5 microgram plaats te vinden, ook als patiënten al stabiel waren op 5 microgram geïnhaleerd met een ander type apparaat (zie rubriek 4.2).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Iloprost verhoogt mogelijk de effecten van vasodilaterende en antihypertensieve middelen en draagt dan bij aan het risico op hypotensie (zie rubriek 4.4). Voorzichtigheid is geboden bij de gelijktijdige toediening van Iloprost RAFARM en andere antihypertensieve of vasodilaterende middelen, omdat een dosisaanpassing noodzakelijk kan zijn.

Omdat iloprost de trombocytenfunctie remt, kan het gelijktijdig gebruik van de volgende stoffen de door iloprost gemedieerde remming van trombocyten versterken, waardoor het risico op bloedingen toeneemt.

- anticoagulantia, zoals
- heparine,
- orale anticoagulantia (ofwel het cumarine-type of direct),
- of andere trombocytenaggregatieremmers, zoals
- acetylsalicylzuur,
- niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen,
- niet-selectieve fosfodiësteraseremmers, zoals pentoxifylline,
- selectieve fosfodiësterase 3-remmers (PDE3-remmers), zoals cilostazol of anagrelide, o ticlopidine,
- clopidogrel,
- glycoproteïne IIb/IIIa-antagonisten, zoals abciximab, eptifibatide, tirofiban,
- defibrotide.

Een zorgvuldige bewaking van de patiënten die volgens normaal medisch gebruik anticoagulantia of andere plaatjesaggregratieremmers gebruiken wordt aanbevolen.

Een intraveneuze infusie met iloprost heeft geen effect op de farmacokinetiek van meerdere orale doses digoxine of op de farmacokinetiek van gelijktijdig toegediende weefselplasminogene activatoren (t-Pa) bij patiënten.

Hoewel er geen klinisch onderzoek is verricht, bleek uit in-vitro-onderzoek waarin de remmende werking van iloprost op de activiteit van cytochroom P450-enzymen werd onderzocht dat er geen relevante remming van het metabolisme van het geneesmiddel via deze enzymen door iloprost te verwachten is.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

<u>Vrouwen die zwanger kunnen worden</u>

Vrouwen die zwanger kunnen worden moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met Iloprost RAFARM .

<u>Zwangerschap</u>

Vrouwen met pulmonale hypertensie (PH) moeten een zwangerschap vermijden, omdat dit kan leiden tot een levensbedreigende verergering van de aandoening.

Uit dieronderzoek zijn reproductieve effecten gebleken (zie rubriek 5.3).
Er zijn beperkte gegevens over het gebruik van iloprost bij zwangere vrouwen. Als er een zwangerschap optreedt, rekening houdend met het potentiële voordeel voor de moeder, kan het gebruik van Iloprost RAFARM tijdens de zwangerschap voor díe vrouwen die hun zwangerschap willen voortzetten, worden overwogen, alleen na een zorgvuldige afweging van de voordelen en de risico's, ondanks het bekende risico van pulmonale hypertensie tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Het is niet bekend of iloprost/metabolieten in de moedermelk wordt/worden uitgescheiden. Bij ratten zijn zeer lage concentraties van iloprost in de melk waargenomen (zie rubriek 5.3). Een mogelijk risico voor kinderen die borstvoeding krijgen kan niet worden uitgesloten en daarom heeft het de voorkeur geen borstvoeding te geven gedurende de behandeling met Iloprost RAFARM .

Vruchtbaarheid

De resultaten van dieronderzoek duiden niet op schadelijke effecten van iloprost op de vruchtbaarheid.

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

Iloprost RAFARM heeft grote invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen bij patiënten bij wie sprake is van hypotensieve verschijnselen, zoals duizeligheid.
Tijdens het instellen van de behandeling moet voorzichtigheid worden betracht totdat eventuele effecten op het individu zijn vastgesteld.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Afgezien van de lokale effecten als gevolg van toediening van iloprost door inhalatie, zoals hoesten, zijn de bijwerkingen van iloprost gerelateerd aan de farmacologische eigenschappen van prostacyclines.

De meest frequent waargenomen bijwerkingen (≥ 20%) in klinische onderzoeken zijn: vasodilatatie (waaronder hypotensie), hoofdpijn en hoesten. De ernstigste bijwerkingen waren hypotensie, bloedingen en bronchospasmen.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De hieronder weergegeven bijwerkingen zijn gebaseerd op gegevens uit gepoolde klinische fase II- en III-onderzoeken waarbij 131 patiënten het geneesmiddel gebruikten, en op data uit postmarketingsurveillance. De frequenties van bijwerkingen worden gedefinieerd als zeer vaak (≥ 1/10) en vaak (≥ 1/100, < 1/10). De bijwerkingen die alleen tijdens postmarketingsurveillance zijn waargenomen en waarvan de frequentie niet kon worden bepaald met de beschikbare gegevens uit klinisch onderzoek, zijn gemeld onder 'Frequentie niet bekend'.

Binnen elke frequentiegroep zijn de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Systeem/orgaanklasse (MedDRA)	**Zeer vaak (≥ 1/10)**	**Vaak (≥ 1/100, < 1/10)**	**Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)**
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Bloedingen*		Trombocytopenie
Immuunsysteemaandoeningen			Overgevoeligheid
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Duizeligheid	
Hartaandoeningen		Tachycardie Hartkloppingen	
Bloedvataandoeningen	Vasodilatatie Rood worden/blozen	Syncope§ (zie rubriek 4.4) Hypotensie*	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Vervelend gevoel/pijn op de borst Hoesten	Dyspnoe Faryngolaryngeale pijn Geïrriteerde keel	Bronchospasme* (zie rubriek 4.4)/ Piepende ademhaling
Maagdarmstelselaandoeningen	Misselijkheid	Diarree Braken Irritatie van mond en tong inclusief pijn	Dysgeusie
Huid- en onderhuidaandoeningen		Huiduitslag	
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Kaakpijn/trismus		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Perifeer oedeem		

* Levensbedreigende en/of fatale gevallen zijn gemeld.

§ Zie rubriek ‘Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen’

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Bloedingen (voornamelijk epistaxis en hemoptysis) kwamen zoals verwacht zeer vaak voor in deze patiëntenpopulatie waarvan een groot deel gelijktijdig anticoagulantia gebruikte. Het risico op een bloeding kan groter zijn bij patiënten wanneer potentiële trombocytenaggregatieremmers of anticoagulantia tegelijkertijd worden gegeven (zie rubriek 4.5). Fatale gevallen waren onder andere cerebrale en intracraniale bloedingen.

Syncope is een vaak voorkomend symptoom van de ziekte zelf, maar kan ook tijdens behandeling voorkomen. Het vaker voorkomen van syncope kan in verband staan met de verslechtering van de ziekte of onvoldoende effectiviteit van het product (zie rubriek 4.4).

In klinische studies werd perifeer oedeem gemeld bij 12,2% van de patiënten die met iloprost werden behandeld en bij 16,2% van de patiënten die met placebo werden behandeld. Perifeer oedeem is een zeer vaak voorkomend symptoom van de ziekte zelf, maar kan ook tijdens behandeling voorkomen. Het voorkomen van perifeer oedeem kan in verband staan met de verslechtering van de ziekte of onvoldoende effectiviteit van het product.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Symptomen

Er zijn gevallen van overdosering gemeld. De symptomen van overdosering zijn voornamelijk gerelateerd aan het vasodilaterende effect van iloprost. Frequent geobserveerde symptomen na overdosering zijn duizeligheid, hoofdpijn, rood worden/blozen, misselijkheid, pijn in de kaken of rugpijn. Hypotensie, een verhoging van de bloeddruk, bradycardie of tachycardie, braken, diarree en pijn in de ledematen zijn ook mogelijk.

Behandeling

Er is geen specifiek antidotum bekend. Onderbreking van de inhalatiesessie, controle en symptomatische maatregelen worden aanbevolen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antitrombotische geneesmiddelen, trombocytenaggregatieremmers met uitzondering van heparine, ATC-code: B01AC11

Iloprost, de werkzame stof van Iloprost RAFARM , is een synthetisch prostacycline-analoog. De volgende farmacologische effecten zijn *in vitro* waargenomen:

- remming van trombocytenaggregatie en -adhesie, en 'release-reactie'
- dilatatie van arteriolen en venulen
- toename van capillaire dichtheid en vermindering van toegenomen vasculaire permeabiliteit veroorzaakt door mediatoren zoals serotonine of histamine in de microcirculatie

- stimulatie van het endogene fibrinolytische potentieel.

De farmacologische effecten na inhalatie van Iloprost RAFARM zijn als volgt:

Directe vasodilatatie van het arteriële longvaatbed vindt plaats gevolgd door een significante verbetering van de pulmonale arteriële druk, de pulmonale vaatweerstand en het hartminuutvolume, evenals gemengde veneuze zuurstofverzadiging.

In een klein, gerandomiseerd, 12 weken durend, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek (het STEP-onderzoek) verdroegen 34 patiënten die gedurende ten minste 16 weken tweemaal daags met bosentan 125 mg werden behandeld en een stabiele hemodynamische toestand hadden vóór inclusie, de toevoeging van geïnhaleerde iloprost bij de concentratie van 10 microgram/ml (overdag, maximaal 5 microgram, 6 tot 9 maal daags). De gemiddelde dagelijkse geïnhaleerde dosis was 27 microgram en het gemiddelde aantal inhalaties per dag was 5,6. De acute bijwerkingen bij patiënten die gelijktijdig bosentan en iloprost kregen, waren vergelijkbaar met de bijwerkingen die werden waargenomen in de bredere ervaring van het fase III-onderzoek bij patiënten die alleen iloprost kregen. Er kan geen betrouwbare conclusie wat betreft werkzaamheid van de combinatie worden getrokken, omdat het aantal patiënten beperkt was en studieduur kort was.

Er zijn geen klinische onderzoeksgegevens beschikbaar die de acute hemodynamische respons na intraveneuze toediening rechtstreeks middels intra-patiënt observaties hebben vergeleken met de respons na geïnhaleerd iloprost. De waargenomen hemodynamica suggereert een acute respons met preferentieel effect van de geïnhaleerde behandeling op de pulmonale vaten. Het pulmonale vasodilaterende effect van elke aparte inhalatie stabiliseert zich binnen een tot twee uur.

De voorspellende waarde van deze acute hemodynamische gegevens wordt echter als van beperkte waarde beschouwd omdat een acute respons niet in alle gevallen correleert met een voordeel op lange termijn van de behandeling met geïnhaleerde iloprost.

Werkzaamheid bij volwassen patiënten met pulmonale hypertensie

Een gerandomiseerd, dubbelblind, multi-center, placebogecontroleerd fase III-onderzoek (studie RRA02997) is uitgevoerd bij 203 volwassen patiënten (geïnhaleerd iloprost bij de concentratie van 10 microgram/ml: n = 101; placebo: n = 102) met stabiele pulmonale hypertensie. Geïnhaleerd iloprost (of placebo) werd toegevoegd aan de bestaande behandeling van de patiënten; deze kon bestaan uit een combinatie van anticoagulantia, vasodilatatoren (bijv. calciumantagonisten), diuretica, zuurstof en digitalis, maar geen PGI2 (prostacycline of analogen hiervan). Bij 108 van de ingesloten patiënten werd primaire pulmonale hypertensie vastgesteld, bij 95 werd secundaire pulmonale hypertensie vastgesteld waarvan 56 in verband werden gebracht met chronische trombo-embolische aandoeningen, 34 met bindweefselaandoeningen (inclusief CREST-syndroom en sclerodermie) en 4 werden overwogen verband te houden met eetlustremmende middelen.
De uitkomsten van het baseline-6-minuten-lopen-onderzoek weerspiegelde een middelmatige inspanningsbeperking: in de iloprost-groep was het gemiddelde 332 meter (mediaanwaarde 340 meter) en in de placebogroep was het gemiddelde 315 meter (mediaanwaarde: 321 meter). In de iloprost- groep was de mediane, dagelijks geïnhaleerde dosis 30 microgram (variërend van 12,5 tot 45 microgram per dag). De doelstelling betreffende de primaire werkzaamheid die voor deze studie was vastgesteld, was een gecombineerd responscriterium bestaande uit verbetering van de inspanningscapaciteit (6-minuten-lopen-test) na 12 weken met ten minste 10% ten opzichte van het uitgangsniveau, en verbetering met ten minste één NYHA-klasse na 12 weken ten opzichte van het uitgangsniveau, en geen verslechtering van de pulmonale hypertensie of overlijden op enig moment binnen 12 weken. Het percentage dat positief reageerde op iloprost was 16,8% (17/101) en binnen de placebogroep was het percentage dat positief reageerde 4,9% (5/102; p = 0,007).

In de iloprostgroep was de gemiddelde verandering ten opzichte van het uitgangsniveau na 12 weken behandeling in de 6-minuten-lopen-afstand een stijging van 22 meter (-3,3 meter in de placebogroep;

voor overlijden of ontbrekende gegevens is geen gegevensimputatie toegepast).

In de iloprostgroep kwam 26% van de patiënten in een betere NYHA-klasse (placebo: 15 %; p = 0,032); de klasse bleef gelijk bij 67,7 % van de patiënten (placebo: 76 %) en 6,3 % van de patiënten kwam in een slechtere klasse terecht (placebo: 9%). Invasieve hemodynamische parameters werden beoordeeld aan het begin van het onderzoek en na 12 weken behandeling.

Een analyse van de subgroep toonde aan dat er geen effect van de behandeling werd waargenomen in vergelijking met de placebogroep bij de 6-minuten-lopen-test in de subgroep met patiënten met secundaire pulmonale hypertensie.
Een gemiddelde stijging bij de 6-minuten-lopen-test van 44,7 meter ten opzichte van een gemiddeld uitgangsniveau van 329 meter versus een verandering van -7,4 meter ten opzichte van een gemiddeld uitgangsniveau van 324 meter in de placebogroep (voor overlijden of ontbrekende gegevens is geen gegevensimputatie toegepast) werd waargenomen in de subgroep van 49 patiënten met primaire pulmonale hypertensie die gedurende 12 weken een behandeling met geïnhaleerd iloprost kregen (46 patiënten in de placebogroep).

Pediatrische patiënten

Er is geen onderzoek met Iloprost RAFARM gedaan bij kinderen met pulmonale hypertensie.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Wanneer iloprost bij de concentratie van 10 microgram/ml via inhalatie werd toegediend aan patiënten met pulmonale hypertensie of gezonde vrijwilligers (dosis iloprost bij mondstuk: 5 microgram:

inhalatietijd tussen 4,6 en 10,6 min), werden aan het einde van de inhalatiesessie gemiddelde piekserumconcentraties van ongeveer 100 tot 200 picogram/ml waargenomen. Deze concentraties nemen af met een halfwaardetijd tussen ongeveer 5 en 25 minuten. Binnen 30 minuten tot 2 uur na beëindiging van de inhalatie kan iloprost niet meer in het centrale compartiment worden aangetoond (grenswaarde van kwantificering 25 picogram/ml).

Distributie

Er zijn geen onderzoeken na inhalatie uitgevoerd.

Na intraveneuze infusie was bij gezonde proefpersonen het schijnbare steady-state verdelingsvolume 0,6 tot 0,8 l/kg. De totale plasma-eiwitbinding van iloprost is onafhankelijk van de concentratie in het bereik van 30 tot 3.000 picogram/ml en bedraagt ongeveer 60%, waarvan 75% het gevolg is van binding aan albumine.

Biotransformatie

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd naar het metabolisme van iloprost na inhalatie van Iloprost RAFARM.

Na intraveneuze toediening wordt iloprost extensief gemetaboliseerd via ß-oxidatie van de carboxylzijketen. Er wordt geen onveranderde stof uitgescheiden. De belangrijkste metaboliet is tetranoriloprost, die in vrije en in geconjugeerde vorm in de urine wordt aangetroffen. Tetranoriloprost is farmacologisch onwerkzaam, zoals in dierproeven is aangetoond. De resultaten van *in vitro* onderzoek toonden aan dat de van CYP 450-afhankelijke stofwisseling alleen een kleine rol bij de biotransformatie van iloprost speelt. Verdere *in-vitro*-onderzoeken duiden erop dat

omzetting van iloprost in de longen gelijk is na intraveneuze toediening of na inhalatie.

Eliminatie

Er zijn geen onderzoeken na inhalatie uitgevoerd.

Bij proefpersonen met een normale nier- en leverfunctie wordt de afgifte van iloprost na intraveneuze infusie in de meeste gevallen gekenmerkt door een bifasisch profiel met gemiddelde halfwaardetijden van 3 tot 5 minuten en 15 tot 30 minuten. De totale klaring van iloprost is ongeveer 20 ml/kg/min, wat wijst op een extrahepatische bijdrage aan het metabolisme van iloprost.

Bij gezonde proefpersonen werd een massabalansonderzoek met H-iloprost uitgevoerd. Na intraveneuze infusie wordt 81% van de totale radioactiviteit teruggevonden, waarvan 68% in urine en 12% in faeces. De metabolieten worden uit plasma en urine bifasisch uitgescheiden, met berekende halfwaardetijden van ongeveer 2 en 5 uur (plasma) en van 2 en 18 uur (urine).

Farmacokinetiek na gebruik van verschillende vernevelaars

Breelib vernevelaar:
De farmacokinetiek van iloprost werd onderzocht in een gerandomiseerde cross-over studie met 27 patiënten, stabiel op Iloprost 10 microgram/ml geïnhaleerd met I-Neb, na inhalatie van enkele doses van 2,5 of 5 microgram iloprost met behulp van de Breelib of I-Neb AAD vernevelaar. Na inhalatie van deze doses met de Breelib stegen de maximale plasmaconcentraties (Cmax) en systemische blootstellingen (AUC (0-tlaatst)) dosisproportioneel.
De Cmax en AUC (0–tlaatst) na inhalatie van 5 microgram iloprost toegediend als Iloprost 20 microgram/ml met de Breelib waren respectievelijk 77% en 42% hoger in vergelijking met inhalatie van dezelfde dosis met Iloprost 10 microgram/ml en het I-Neb AAD systeem. Cmax en AUC (0–tlaatst) van iloprost na inhalatie met Breelib waren echter nog steeds in het bereik van waarden die zijn waargenomen met Iloprost 10 microgram/ml met andere inhalators in verschillende studies.

I-Neb AAD vernevelaar:
De farmacokinetiek bij de specifieke studiecondities van langere inhalatietijd werd onderzocht in een gerandomiseerde cross-over studie met 19 gezonde volwassen mannen na inhalatie van enkele doses van Iloprost 10 microgram/ml en Iloprost 20 microgram/ml (dosis van 5 microgram iloprost bij het mondstuk) met behulp van de I-Neb. Vergelijkbare systemische blootstellingen (AUC (0-tlaatst)) en ongeveer 30% hogere maximale serumconcentraties (Cmax) werden vastgesteld na inhalatie van Iloprost RAFARM 20 microgram/ml ten opzichte van Iloprost 10 microgram/ml, wat overeenkwam met de waargenomen kortere inhalatietijd met Iloprost 20 microgram/ml.

Andere speciale populaties

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

Leverfunctiestoornis
Omdat iloprost extensief in de lever wordt gemetaboliseerd, worden de plasmaspiegels van de werkzame stof beïnvloed door veranderingen in de leverfunctie. In een intraveneus onderzoek werden resultaten verkregen van 8 patiënten met levercirrose. Naar schatting bedraagt de gemiddelde klaring van iloprost 10 ml/minuut/kg.

Geslacht
Geslacht heeft geen klinische betekenis voor de farmacokinetiek van iloprost.

Ouderen
Er is geen onderzoek naar de farmacokinetiek bij oudere patiënten uitgevoerd.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Systemische toxiciteit

In onderzoeken naar acute toxiciteit veroorzaakten enkelvoudige intraveneuze en orale doses van iloprost ernstige intoxicatieverschijnselen of overlijden (intraveneus) bij doses van ongeveer twee orden van grootte hoger dan de intraveneuze therapeutische dosis. Gezien de sterke farmacologische potentie van iloprost en de absolute doses die nodig zijn voor therapeutische doeleinden, wijzen de resultaten afkomstig van onderzoeken naar acute toxiciteit niet op een risico van acute ongewenste voorvallen bij de mens. Zoals met een prostacycline kan worden verwacht, veroorzaakte iloprost hemodynamische effecten (vasodilatatie, rood worden van de huid, hypotensie, remming van de trombocytenfunctie, ademnood) en algemene aanwijzingen voor intoxicatie zoals apathie, onzekere gang en houdingsveranderingen.

Continue intraveneuze/subcutane infusie van iloprost tot 26 weken bij knaagdieren en niet-knaagdieren bij dosisniveaus die tussen 14 en 47 keer hoger waren dan de therapeutische systemische blootstelling bij de mens (gebaseerd op plasmaspiegels) veroorzaakten geen orgaantoxiciteit. Er werden alleen verwachte farmacologische effecten als hypotensie, rood worden van de huid, dyspnoe en verhoogde darmmotiliteit waargenomen.

In een onderzoek bij ratten naar chronische inhalatie gedurende 26 weken werd de hoogste bereikbare dosis van 48,7 microgram/kg/dag omschreven als ‘geen nadelige effecten werden waargenomen’ ('no observed adverse effect level': NOAEL). Systemische blootstellingen waren hoger dan therapeutische blootstellingen bij de mens na inhalatie met een factor van meer dan 10 (Cmax, cumulatieve AUC).

Genotoxisch potentieel, tumorgeniciteit

In-vitro- (bacterieel, zoogdiercellen, humane lymfocyten) en *in-vivo-* (micronucleustest) onderzoeken naar genotoxische effecten hebben geen bewijs opgeleverd voor een mutageen potentieel.
In tumorgeniciteitsonderzoek bij ratten en muizen werd geen tumorgeniciteit van iloprost waargenomen.

Reproductietoxicologie

In embryotoxiciteits- en foetotoxiciteitsonderzoek bij ratten leidde continue intraveneuze toediening van iloprost zonder dosisafhankelijkheid bij een aantal foetussen/jongen tot anomalieën van de tenen van de voorpoten.

Deze veranderingen worden niet als teratogene effecten beschouwd, maar zijn zeer waarschijnlijk gerelateerd aan door iloprost geïnduceerde groeiretardatie in de late organogenese als gevolg van hemodynamische veranderingen in de foeto-placentale circulatie. Er werden geen verstoringen van de postnatale ontwikkeling en de reproductieve capaciteit gezien bij nakomelingen die werden grootgebracht, wat erop wijst dat de waargenomen retardatie bij ratten werd gecompenseerd in de postnatale ontwikkeling. In vergelijkbare embryotoxiciteitsonderzoeken bij konijnen en apen werden dergelijke afwijkingen aan de tenen of andere uitgesproken structurele afwijkingen niet waargenomen, zelfs niet na aanzienlijk hogere doseringen die de humane dosering meerdere malen overschreden. Bij ratten werden lage hoeveelheden iloprost en/of metabolieten in de melk aangetoond (minder dan 1% van de intraveneus toegediende dosis iloprost). Er werden geen verstoringen van de postnatale
ontwikkeling en de reproductieve capaciteit waargenomen bij dieren die werden blootgesteld tijdens de lactatie.

Lokale tolerantie, contactsensibilisatie en antigeniciteitspotentie

In inhalatieonderzoek bij ratten veroorzaakte toediening van een iloprostpreparaat met een concentratie van 20 microgram/ml tot 26 weken geen lokale irritatie van de bovenste en onderste luchtwegen.

Een onderzoek naar huidsensibilisatie (maximalisatietest) en antigeniciteit bij cavia's toonde geen potentie voor sensibilisatie aan.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Trometamol
Ethanol 96%
Natriumchloride
Zoutzuur 1N (voor pH-aanpassing)
Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

60 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Iloprost RAFARM 10 microgram/ml verneveloplossing wordt geleverd in kleurloze ampullen met 1 ml of 2 ml oplossing voor inhalatie van de vernevelaar.

Iloprost RAFARM 10 microgram/ml verneveloplossing is beschikbaar in de volgende verpakkingen:

- Ampullen met 1 ml verneveloplossing (voor het gebruik van Breelib of I-Neb AAD):

- Verpakkingen met 30 of 42 ampullen.
- Multiverpakking met 168 (4x42) ampullen.

1 ml patronen zijn gemarkeerd met een gele stip.

- Ampullen met 2 ml verneveloplossing (voor het gebruik van Venta-Neb):

- Verpakkingen met 30 ampullen.
- Multiverpakking met 300 (10x30) ampullen.

Patronen met 2 ml zijn gemarkeerd met een blauwe stip.

Iloprost RAFARM 20 microgram/ml verneveloplossing wordt geleverd in heldere ampullen met 1 ml vernevelaaroplossing.

Iloprost RAFARM 20 microgram/ml verneveloplossing is beschikbaar in de volgende verpakkingen:

- Verpakkingen met 30 of 42 ampullen voor het gebruik van Breelib of I-Neb AAD.
- Multiverpakking met 168 (4x42) ampullen voor het gebruik van Breelib of I-Neb AAD.

Ampullen met 1 ml zijn gemarkeerd met een oranje stip.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Voor elke inhalatiesessie moet de inhoud van één geopende ampul Iloprost RAFARM vlak voor gebruik volledig in de medicatiekamer worden overgebracht.

Na elke inhalatiesessie moet een eventueel restant oplossing dat nog in de vernevelaar is achtergebleven worden afgevoerd. Daarnaast moeten de instructies van de fabrikant van het apparaat met betrekking tot de hygiëne en het schoonmaken van de vernevelaar nauwgezet worden gevolgd. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

RAFARM S.A.
12 Korinthou str., N. Psihiko,
15451 Athene, Griekenland
Tel: +30 210 6776550-1
Fax: +30 210 6776552

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Iloprost RAFARM 10 microgram/ml verneveloplossing: RVG 125463
Iloprost RAFARM 20 microgram/ml verneveloplossing: RVG 125464

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 2 augustus 2021
Datum van laatste verlenging: 16 juli 2026

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 9: 24 november 2025