

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

Visovent 10 mcg/mL Nebulizatör İçin Çözelti İçeren Ampul

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

1 ml nebulizatör çözeltisi,

#### Etkin madde:

İloprost 0.010 mg

#### Yardımcı madde(ler):

Etanol\_\_\_\_\_0.810 mg

Sodyum klorür\_\_\_9.000 mg

Tüm yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Nebulizatör için çözelti içeren ampul.

Gözle görünür partikül içermeyen renksiz, berrak, steril çözelti

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1 Terapötik endikasyonlar

Egzersiz kapasitesi ve semptomlarının düzelmesine yönelik olarak, fonksiyonel kapasitesi NYHA III ve IV olan;

- Primer (idiyopatik ve familyal) pulmoner hipertansiyon,
- İnterstisyel pulmoner hastalığın eşlik etmediği, sklerodermaya bağlı pulmoner hipertansiyon.

#### 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji/uygulama sıklığı ve

süresi: Önerilen doz

Yetişkinler:

VİSOVENT ile tedavinin başlangıcında ilk inhale edilen iloprost dozu 2,5 mikrogram olmalıdır. Eğer doz iyi tolere ediliyorsa, doz 5,0 mikrograma kadar arttırılabilir ve bu dozda devam edilebilir. 5,0 mikrogramlık dozun düşük tolerabilitesi durumunda ise, doz 2,5 mikrograma düşürülebilir.

İnhalasyon seansı başına saptanan doz kişisel ihtiyaç ve toleransa göre günde 6 – 9 kere tekrarlanır.

Nebulizatörde ve nebulizatörün ağız parçasında istenen doza bağlı olarak, bir inhalasyon süresi yaklaşık 4 – 10 dakikadır.

Tedavi süresi:

Tedavinin süresi klinik koşullara bağlıdır ve doktorun takdirine bırakılır.

**Uygulama şekli:**

Pulmoner hipertansiyon konusunda deneyimli bir hekim tarafından tedavi başlatılmalı ve takip edilmelidir.

Kullanıma hazır çözelti “6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler” bölümünde önerilen uygun inhalasyon cihazı ile (nebulizatör) verilir. Önceki tedaviler devam etmeli ve kişisel ihtiyaçlara göre ayarlanmalıdır (bkz. 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

VİSOVENT nebulizatör için çözelti cilt ve göz ile temas etmemelidir. VİSOVENT inhalasyon yoluyla kullanılmalıdır, ağızdan alınımı önlenmelidir, içilmemelidir.

İki basınçlı hava nebulizatör sistemi olan HaloLite ve Prodose’un inhale iloprost uygulanmasında uygun olduğu gösterilmiştir. Her iki sistem ile aerosol damlacığının iloprost için Kütle Medyan Aerodinamik Çapı (MMAD) 2,6-2,7 mikrometredir. Her bir inhalasyon seansı için kullanımdan hemen önce, 2 ml VİSOVENT nebulizatör çözeltisi içeren bir ampul içeriği nebulizatör ilaç haznesine konmalıdır. HaloLite ve Prodose dosimetrik sistemlerdir. Bu sistemler önceden ayarlı doza ulaştığında otomatik olarak durmaktadırlar. İnhalasyon süresi hastanın solunum paternine bağlıdır.

Doz	Ağızlıktaki iloprost dozu	Hesaplanmış inhalasyon zamanı (Dakika başına 15 solunum sıklığı)
HaloLite ve Prodose	2,5 mikrogram	4-5 dakika
	5 mikrogram	8-10 dakika

Ağızlıktaki 5 mikrogram iloprost dozu için, iki renkli halka (beyaz-pembe) ile işaretlenmiş 2 ml VİSOVENT nebulizatör çözeltisi içeren bir ampul içeriği ve önceden ayarlanmış 2.5 mikrogram doz programı ile iki inhalasyon siklusunun tamamlanması önerilmektedir.

Taşınabilir, ultrasonik batarya ile çalışan nebulizatör olan Venta-Neb'in de inhale iloprost uygulanmasında uygun olduğu gösterilmiştir. Aerosol damlacığının ölçülen Kütle Medyan Aerodinamik Çapı (MMAD) 2,6 mikrometredir. Her bir inhalasyon seansı için kullanımdan hemen önce, iki renkli halka (beyaz-pembe) ile işaretlenmiş 2 ml VİSOVENT nebulizatör çözeltisi içeren bir ampul içeriği nebulizatör ilaç haznesine konmalıdır.

İki program çalıştırılabilmektedir:

P1 Program 1: Ağızlıktaki 5 mikrogram etkin madde 25 inhalasyon siklusu

P2 Program 2: Ağızlıktaki 2,5 mikrogram etkin madde 10 inhalasyon siklusu Önceden ayarlanmış program seçimine hekim tarafından karar verilecektir.

Venta-Neb, hastaların optik ve akustik sinyal tarafından inhalasyonunu teşvik etmektedir. Bu sistem önceden ayarlı doza ulaştığında durmaktadır.

VİSOVENT uygulanmasında optimal aerosol boyutunun elde edilmesi için yeşil yönlendirme plakası kullanılmalıdır. Detaylar için Venta-Neb nebulizatörünün kullanım kılavuzuna bakınız.

Doz	Ağızlıktaki iloprost dozu	Hesaplanmış inhalasyon zamanı
Venta-Neb	2,5 mikrogram	4 dakika
	5 mikrogram	8 dakika

I-Neb AAD sistemi taşınabilir, elde tutulabilir, titreşimli elek teknolojisi nebulizatör sistemidir. Bu sistem damlacıkları ultrason ile oluşturmaktadır. Bu da çözeltinin elekten geçmesini hızlandırmaktadır. I-Neb AAD nebulizatörünün de inhale iloprost uygulaması açısından uygun olduğu gösterilmiştir. Aerosol'ün ölçülen Kütle Medyan Aerodinamik Çapı (MMAD) 2,1 mikrometredir.

Önceden ayarlanmış 2,5 veya 5 mikrogram iloprost dozunu sağlamak için gereken aerosol sinyal zamanını saptamak için nebulizatör, solunum modelini izlemektedir.

I-Neb AAD sistemi tarafından sağlanan önceden ayarlanmış doz, kontrol disk ile kombine ilaç haznesi tarafından kontrol edilmektedir. İki farklı renk kodlu ilaç haznesi bulunmaktadır. Her ilaç haznesinde karşılık gelen renk kodlu bir kontrol diski bulunur.

2,5 mikrogram dozunda, kırmızı mandallı ilaç haznesi kırmızı kontrol diskiyle birlikte kullanılır.

5 mikrogram dozunda, mor mandallı ilaç haznesi mor kontrol diskiyle birlikte kullanılır.

I-Neb AAD ile her inhalasyon seansında iki renkli halkaları gösteren 1 ml bir ampul VİSOVENT kullanılmalıdır. Kullanımdan hemen önce ampul içeriğinin tamamı nebulizatörün ilaç haznesine konmalıdır.

Doz	Ağızlıktaki iloprost dozu	Hesaplanmış inhalasyon zamanı
I-Neb AAD	2,5 mikrogram	3,2 dakika
	5 mikrogram	6,5 dakika

Belli bir nebulizatör tedavisi alan hastalar, tedaviyi gerçekleştiren doktorun gözetimi olmaksızın farklı bir nebulizatöre geçiş yapmamalıdır.

İloprost çözeltinin farklı nebulizasyon özelliklerinin ortaya çıkmasına yol açan diğer nebulizatör sistemler ile inhale iloprost uygulanmasının etkililik ve güvenliliği kanıtlanmamıştır.

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

#### **Böbrek yetmezliği:**

Kreatinin klerensi  $> 30$  ml/dakika (serum kreatinininden Cockroft ve Gault formülü kullanılarak hesaplanarak) olan hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur. Kreatinin klerensi  $\leq 30$  ml/dakika olan hastalar klinik çalışmalarda incelenmemiştir. İntravenöz olarak uygulanan iloprost ile elde edilen veriler temelinde diyaliz gerektiren böbrek yetmezliği olan hastalarda eliminasyon düşüktür. Bu nedenle karaciğer yetmezliği olan hastalardaki doz önerileri aynen uygulanmalıdır. Doz önerileri için 'bkz. Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli- Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler/Karaciğer yetmezliği'.

#### **Karaciğer yetmezliği:**

Karaciğer disfonksiyonu olan hastalarda iloprostun eliminasyonu azalmıştır (bkz. Bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler).

Gün boyunca istenmeyen birikimi engellemek için, başlangıç doz titrasyonu sırasında bu hastalara özel dikkat gösterilmelidir. Başlangıçta en az 3-4 saatlik doz aralıkları ile 2.5 mikrogramlık dozlar uygulanmalıdır (günde en fazla 6 uygulamaya karşılık olarak). Bundan

sonra, bireysel tolerabiliteye göre doz aralıkları ihtiyatla kısaltılabilir. Şayet 5.0 mikrograma kadar bir doz artışı endikasyonu varsa, başlangıçta yine en az 3-4 saatlik doz aralıkları seçilmeli ve bireysel tolerabiliteye göre kısaltılmalıdır. Iloprostun günlerce süren tedaviyi takiben birikimi, ürünün gece kullanımına verilen ara nedeni ile olası değildir.

#### **Pediyatrik popülasyon:**

VİSOVENT'in 18 yaş altındaki hastalarda etkililik ve güvenliliği kanıtlanmamıştır.

Kontrollü klinik çalışmalardan elde edilen herhangi bir veri yoktur. Bu nedenle VİSOVENT, 18 yaş altındaki hastalarda kullanılmamalıdır.

#### **Geriyatrik popülasyon:**

Yaş ve cinsiyet, iloprostun farmakokinetiğinde klinik önem taşımaz.

### **4.3 Kontrendikasyonlar**

- VİSOVENT'in etkin maddesi (iloprost) ve içeriğindeki yardımcı maddelerden herhangi birine karşı bilinen aşırı duyarlılıkta (yardımcı maddelerin tam listesi için bkz. bölüm 6.1),
- VİSOVENT'in trombositler üzerine olan etkisinin kanama riskini arttırabileceği hallerde (örn: aktif peptik ülser, travma, intrakranial kanama) kullanılmamalıdır,
- Ciddi koroner kalp hastalığı veya stabil olmayan anjina,
- Son 6 ay içinde geçirilmiş miyokard enfarktüsü,
- Yakın tıbbi takibi yapılmayan dekompanse kalp yetmezliği,
- Ciddi aritmiler,
- Şüpheli pulmoner konjesyon,
- Son 3 ay içinde olan serebrovasküler olaylar (örn. geçici iskemik atak, inme),
- Venöz tıkaçıcı hastalıklara bağlı pulmoner hipertansiyon,
- Pulmoner hipertansiyona bağlı olmayan, klinik olarak belirgin miyokardiyal işlev bozukluğu olan doğumsal veya edinsel kapak bozuklukları durumunda kontrendikedir.

### **4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

Hipotansiyon:

VİSOVENT'e başlanırken kan basıncı kontrol edilmelidir. Düşük sistemik kan basıncı olan hastalarda ve postural hipotansiyonu olan hastalarda veya kan basıncı düzeylerini düşüren

ilaçlar alan hastalarda daha ileri hipotansiyonu önlemeye dikkat edilmelidir. 85 mmHg'den düşük sistolik kan basıncı olan hastalarda VİSOVENT başlanmamalıdır.

Hekimler hipotansiyon ve senkop riskini artırabilecek eşzamanlı durumlar ya da ilaçların varlığı konusunda dikkatli olmalıdır (bkz. Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

**Senkop riski:**

VİSOVENT'e başlanırken vital belirtiler izlenmelidir. Sistemik kan basıncı düşük olan hastalarda; daha ileri hipotansiyonu önlemeye dikkat edilmelidir. 85 mmHg'den düşük sistolik kan basıncı olan hastalarda VİSOVENT başlanmamalıdır.

Hekimler senkop riskini artırabilecek eşzamanlı durumlar ya da ilaçların varlığı konusunda dikkatli olmalıdır (bkz. Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

İnhale edilen iloprostun pulmoner vazodilatör etkisi kısa sürelidir (bir ila iki saat). Senkop hastalığın yaygın bir semptomudur ve tedavi sırasında görülebilir. Pulmoner hipertansiyonla bağlantılı senkop deneyimleyen hastalar, örneğin fiziksel efor sırasında olduğu üzere, sıra dışı zorlanmadan kaçınmalıdır. Fiziksel efor öncesinde inhalasyon yapılması yararlı olabilir. İnhale edilen iloprostun pulmoner vazodilatör etkisi kısa sürelidir (bir ila iki saat). Senkop sayısındaki artış terapötik boşlukları ve/veya hastalığın kötüye gidişini yansıtabilir. Tedavinin uyarlanması ve/veya değiştirilmesi ihtiyacı göz önünde bulundurulmalıdır (bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler).

**Bronkospazm:**

VİSOVENT inhalasyonu, özellikle bronşiyal hiperaktivitesi olan hastalarda (bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen Etkiler) bronkospazmın tetiklenmesi riskine neden olabilir. VİSOVENT'in yararları, eşzamanlı Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOA) ve şiddetli astımı olan hastalarda kanıtlanmamıştır. Eşzamanlı akut akciğer enfeksiyonları, KOA ve şiddetli astımı olan hastalar dikkatle izlenmelidir.

Pulmoner venöz hipertansiyon:

Tromboembolik pulmoner hipertansiyonda şayet cerrahi girişim mümkün ise ilk seçenek olarak VİSOVENT kullanılmamalıdır.

Pulmoner hipertansiyonu olan hastalarda iloprost verildiği zaman pulmoner ödem belirtileri ortaya çıkarsa, pulmoner veno-oklüsif bir hastalığın olasılığı düşünülmelidir. Tedavi durdurulmalıdır.

Tedaviye ara verilmesi:

VİSOVENT tedavisine ara verilmesi durumunda, yoksunluk etkisi riski resmi olarak dışlanmamıştır. İnhalasyon iloprost tedavisi kesildiğinde hasta dikkatli biçimde izlenmelidir ve hastalığı kritik olan hastalarda alternatif bir tedavi düşünülmelidir.

Böbrek ve karaciğer yetmezliği olan hastalar:

İntravenöz olarak uygulanan iloprost ile ilişkili verilerin de ortaya koyduğu üzere diyaliz gerektiren renal yetmezliği ve karaciğer bozukluğu olan hastalarda iloprostun eliminasyonu azalmıştır (Bkz. Bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler). Başlangıçta 3-4 saatlik doz aralıkları ile dikkatli bir doz titrasyonu önerilir (Bkz. Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli).

Serum glukoz düzeyleri:

Köpeklerde bir yıla kadar iloprost klatrat ile uzatılmış oral tedavi açlık serum glukoz düzeylerinde hafif artış ile ilişkilendirilmiştir. İnsanlarda uzatılmış VİSOVENT tedavisi için de bu durumun geçerli olduğu göz ardı edilemez.

İstenmeyen maruziyet:

Kaza maruziyetini azaltmak için, VİSOVENT'in inhalasyon-tetiklenmiş sistemleri olan nebulizatörler (HaloLite/Prodose, I-Neb) ile birlikte kullanılması ve odanın iyi havalandırılması önerilmektedir.

Yeni doğanlar, bebekler ve gebe kadınlar VİSOVENT kullanılırken aynı odada bulunmamalıdır.

Göz ve Deri ile Temas, Oral Kullanım:

VİSOVENT nebulizatör çözeltisi cilt ve göz ile temas etmemeli; VİSOVENT'in ağızdan alınımı önlenmelidir. Nebulizatör seansları sırasında yüz maskesinden kaçınılmalı ve sadece ağızlık kullanılmalıdır.

İlerlemiş sağ kalp yetmezliği ile stabil olmayan pulmoner hipertansiyon hastalarında VİSOVENT kullanımı önerilmez. Sağ kalp yetmezliğinin kötüleşmesi durumunda diğer tıbbi ürünlere geçiş düşünülmelidir.

VİSOVENT'in gebe kadınlarda kullanıma ilişkin yeterli veri bulunmamaktadır. Bu nedenle çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar VİSOVENT ile tedavi sırasında etkili doğum kontrol yöntemleri kullanılmalıdır. Eğer tedavi sırasında hamilelik meydana gelirse VİSOVENT sadece dikkatli bir risk-yarar değerlendirilmesinin ardından kullanılmalıdır (Bkz. 4.6. Gebelik ve laktasyon).

VİSOVENT her dozunda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum içerir; yani esasında "sodyum içermez". Bu sodyum dozunda, sodyuma bağlı herhangi bir yan etki beklenmemektedir.

Bu tıbbi ürün her dozda 100 mg'dan daha az etanol (alkol) içerir.

#### **4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

İloprost vazodilatörlerin ve antihipertansif ajanların antihipertansif etkisini (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri) arttırabilir. VİSOVENT ile vazodilatör ve antihipertansif ajanların birlikte kullanımını sırasında doz ayarlaması gerekli olabileceğinden dikkatli olunmalıdır.

İloprost trombosit fonksiyonlarını inhibe ettiğinden, antikoagülanlar (heparin, kumarin tipi antikoagülanlar gibi) veya diğer trombosit agregasyon inhibitörleri (asetilsalisilik asit, non-steroidal antiinflatuvar ilaçlar, fosfodiesteraz inhibitörleri ve nitro vazodilatatörler örn. molsidomin gibi) ile beraber kullanılması kanama riskini arttırabilir (Bkz. 4.8. İstenmeyen etkiler). Antikoagülan kullanan hastaların geçerli tıbbi uygulama doğrultusunda dikkatli biçimde izlenmesi önerilmektedir.



8 günlük bir dönem boyunca günde 300 mg'a kadar asetilsalisilik asit ile oral ön tedavinin iloprostun farmakokinetiği üzerinde herhangi bir etkisi olmamıştır.

Hayvanlarda yapılan bir deneyde; iloprostun doku-tipi plazminojen aktivatörünün (t-PA) kararlı durum plazma konsantrasyonunu azaltabileceği bulunmuştur.

İnsan çalışmalarının sonuçları hastalarda iloprost infüzyonunun digoksinin multipl oral dozunun farmakokinetiğini etkilemediği ve iloprostun beraber verilen t-PA'nın farmakokinetiğini etkilemediğini göstermiştir.

Hayvan deneylerinde, hayvanlar önceden glukokortikoidler ile tedavi edildiklerinde, iloprostun vazodilatatör etkisi azalırken, trombosit agregasyonu üzerine inhibitör etkisi değişmeden kalmıştır. Bu bulgunun insanlarda VİSOVENT kullanımı için önemi henüz bilinmemektedir.

Klinik çalışmalar yürütülmemesine rağmen, iloprostun sitokrom P450 enzimlerinin etkinliği üzerindeki inhibe edici etkisini araştıran in vitro çalışmalarda iloprost ile, bu enzimler aracılığıyla olan ilaç metabolizmasında herhangi bir inhibisyon beklenmeyeceği gösterilmiştir.

#### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

##### **Pediyatrik popülasyon:**

VİSOVENT'in 18 yaş altındaki hastalarda etkililik ve güvenliliği kanıtlanmamıştır.

Kontrollü klinik çalışmalardan elde edilen herhangi bir veri yoktur. Bu nedenle VİSOVENT 18 yaş altındaki hastalarda kullanılmamalıdır.

#### **4.6 Gebelik ve laktasyon**

##### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi X'tir.

##### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar tedavi süresince etkili doğum kontrol yöntemleri kullanılmalıdır. Eğer tedavi sırasında hamilelik meydana gelirse, hamilelik süresince gözlenebileceği bilinen pulmoner hipertansiyon riski nedeniyle, VİSOVENT sadece dikkatli bir

risk-yarar değerlendirilmesinin ardından kullanılmalıdır (Bkz. 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

### **Gebelik dönemi**

VİSOVENT'in gebe kadınlarda kullanımı hakkında yeterli veri yoktur. Eğer tedavi sırasında hamilelik meydana gelirse VİSOVENT sadece dikkatli bir risk-yarar değerlendirilmesinin ardından kullanılmalıdır.

VİSOVENT'in gebe kadınlarda kullanıma ilişkin yeterli veri bulunmamaktadır. Sürekli intravenöz iloprost uygulaması ile sıçanlarda yapılan çalışmalarda doza bağımlı olmadan bazı fetuslarda / yavrularda parmak anomalileri gözlenmiştir. Bu etkiler teratojenik olarak kabul edilemez, ancak büyük olasılıkla fetoplasental birimdeki hemodinamik değişikliklere bağlı iloprost tarafından indüklenen gelişme geriliğiyle ilgilidir ve diğer türlerde gözlenmemiştir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

### **Laktasyon dönemi**

İloprost/metabolitlerin anne sütüne geçip, geçmediği bilinmemektedir. Klinik olmayan verilerden elde edilen kanıtlar, iloprost ve / veya metabolitlerinin düşük bir oranda süt ile atıldığını göstermektedir (%1 'den az - intravenöz olarak verilen iloprost dozu). Bu nedenle VİSOVENT ile tedavi sırasında emzirmeden kaçınılmalıdır.

### **Üreme yeteneęi/Fertilite**

Hayvan deneyleri büyük olasılıkla fetoplasental birimdeki hemodinamik alterasyonlara bağlı iloprost tarafından indüklenen gelişme geriliğiyle ilişkili üreme toksisitesi göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri). İnsanlarda muhtemel riskleri bilinmemektedir.

### **4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

VİSOVENT tedavisinin başlangıcı süresince kişiler üzerindeki etkisi saptanana kadar dikkat edilmelidir. Baş dönmesi gibi hipotansif semptomlar görülenlerde, araç sürme veya makine kullanma kabiliyeti ciddi olarak etkilenebilir.

#### **4.8 İstenmeyen etkiler**

Aşağıda bildirilen advers ilaç reaksiyonları (AİR), ilaç alan 131 hastayı içeren faz II ve III klinik çalışmalarından elde edilen bir havuzda toplanmış klinik çalışma verileri ile pazarlama sonrası gözlemlere dayanmaktadır.

İloprost'un inhalasyon ile verilmesinden kaynaklanan öksürük artışı gibi lokal etkilere ilave olarak iloprost ile görülen yan etkiler prostaglandinlerin farmakolojik özellikleri ile alakalıdır. Klinik araştırmalar esnasında en fazla görülen advers reaksiyonlar vazodilatasyon, baş ağrısı ve öksürüğü kapsar.

Iloprost ile gözlemlenen advers reaksiyonlar aşağıda verilmiştir. Advers reaksiyonlar, aşağıda sistem-organ sınıfına (MedDRA versiyon 14) göre sınıflandırılmıştır. En uygun MedDRA terimi, belli bir reaksiyonu, eşanlamları ve ilişkili durumu tanımlamak için kullanılmıştır.

Advers ilaç reaksiyonları, sıklık derecesine göre listelenmektedir. Şu terimler ve sıklık dereceleri kullanılmıştır: Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), çok seyrek ( $< 1/10.000$ ), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Her sıklık grubunda istenmeyen etkiler azalan ciddiyete göre sunulmuştur.

#### **Kan ve lenf sistemi hastalıkları**

Çok yaygın : Kanama olayları\*<sup>§</sup>

Bilinmiyor : Trombositopeni

#### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Bilinmiyor: Aşırı duyarlılık

#### **Sinir sistemi hastalıkları**

Çok yaygın: Baş ağrısı

Yaygın: Baş dönmesi

#### **Kardiyak hastalıklar**

Yaygın: Taşikardi, palpasyon

### **Vasküler hastalıklar**

Çok yaygın: Vazodilatasyon

Yaygın: Hipotansiyon\*, senkop<sup>§</sup>

### **Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar**

Çok yaygın: Öksürük, göğüste rahatsızlık hissi/göğüs ağrısı

Yaygın: Dispne, faringolaringeal ağrı, boğaz tahrişi

Bilinmiyor: Bronkospazm\*, hırıltılı solunum, nazal konjesyon

### **Gastrointestinal hastalıklar**

Çok yaygın: Bulantı

Yaygın: İshal, kusma, ağrı ile birlikte ağız ve dilde irritasyon

Bilinmiyor: Disguzi

### **Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Yaygın: Döküntü

### **Kas ve iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları**

Çok yaygın: Çene ağrısı/trismus

Yaygın: Sırt ağrısı

### **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları**

Çok yaygın: Periferal ödem<sup>§</sup>

\* Hayatı tehdit edici ve/ veya ölümcül vakalar bildirilmiştir.

§ “Seçili advers reaksiyonların tanımı” bölümüne bakınız.

Seçili advers reaksiyonların tanımı

Pulmoner hipertansiyonlu hastalardan beklendiği gibi senkop sıklığı ve sıklığı tedavi grupları arasında önemli farklılık göstermemiştir (bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Yüksek oranda, antikoagülan ek tedavisi de alan bu hasta grubundan beklendiği gibi kanama olayları da (çoğunlukla epistaksis ve hematoma) sıklığıdır. Kanama riski trombosit agregasyon

inhibitörleri veya antikoagülanları beraber kullanan hastalarda artabilir (Bkz. 4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri). Ölümcül serebral ve intrakranial kanama vakaları bildirilmiştir.

Klinik çalışmalarda, iloprost kullanan hastaların %19,1'inde ve plasebo kullanan hastaların %22,2'sinde periferel ödem bildirilmiştir. Periferel ödem bu hastalığın çok sık görülen bir semptomu olmakla birlikte, tedaviye bağılı olarak da meydana gelebilir.

#### Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0800 314 0008; faks: 03122183599)

#### **4.9 Doz aşımı ve tedavisi**

##### Semptomlar

Doz aşımı olgusu bildirilmemiştir. Doz aşımı söz konusu olduğunda baş ağrısı, ani kızarma, mide bulantısı, kusma ve diyare şeklinde hipotansif/vasovagal reaksiyon beklenebilir. Kan basıncında artış, bradikardi veya taşikardi, kol, bacak veya sırt ağrısı olasıdır.

##### Tedavi

Özel antidot bilinmemektedir. İloprost uygulamasının kesilmesi, izleme ve semptomatik önlemler önerilir.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1 Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Heparin hariç trombosit agregasyon inhibitörleri

ATC kodu: B01A C11

VİSOVENT'in etkin maddesi olan iloprost sentetik bir prostasiklin analogudur. *İn vitro* olarak aşağıdaki farmakolojik etkiler gözlemlenmiştir:

- Trombosit agregasyonunun, trombosit adhezyonunun ve salıverilme reaksiyonunun (trombositlerde bulunan ve primer hemostazı başlatan spesifik granüllerin salınımı) inhibisyonu
- Arteriyol ve venüllerin dilatasyonu
- Kapiler dansitede artış ve mikrosirkülasyonda serotonin veya histamin gibi mediyatörlerle oluşan artmış vasküler permeabilitenin azalması
- Endojen fibrinolitik potansiyelin stimülasyonu
- Hasarlı dokuda lökosit akümülyasyonunun ve bir endotel lezyonu sonrasında lökosit adhezyonunun inhibisyonu gibi anti-inflamatuvar etkiler ve tümör nekroz faktörünün salıverilmesinin azalması.

VİSOVENT'in inhalasyonu sonrası farmakolojik etkiler:

Pulmoner arteriyel yatağın direkt vazodilatasyonu ardından pulmoner arter basıncı, pulmoner vasküler rezistans, kardiyak debi ve miks venöz oksijen satürasyonunda anlamlı şekilde düzelme. Sistemik vasküler direnç ve sistemik arteriyel basınç üzerine etkiler minördür.

Sistemik vasküler direnç ve sistemik arteriyel basınç üzerine etkileri çok azdır.

Küçük, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada (STEP çalışması) en az 16 hafta boyunca günde iki kez 125 mg bosentan ile tedavi edilen 34 hasta, inhale edilen iloprost ilavesini (sabah saatlerinde günde 6 ila 9 kez 5 mikrograma kadar) tolere etmiştir. Ortalama günlük inhale edilen doz 27 mikrogramdır ve günde ortalama inhalasyon sayısı 5.6'dır. Eşzamanlı bosentan ve iloprost alan hastalarda güvenilirlik eğilimleri sadece iloprost alan hastalarda yapılan faz 3 çalışmasından elde edilenlerle uyumludur.

Örnekleme büyüklüğü sınırlı olduğundan ve çalışma kısa süreli olduğundan ilişkinin etkililiği hakkında güvenilir bir sonuç çıkarılamamaktadır.

İntravenöz sonrası ile inhale iloprost sonrası akut hemodinamik yanıtın hasta-içi gözlemlerini karşılaştıran hiçbir klinik çalışma verisi bulunmamaktadır. Gözlenen hemodinamik özellikler pulmoner damarlarda inhale tedavinin tercih edilen etkisi ile akut bir yanıt olduğuna işaret etmektedir. Her bir inhalasyonun pulmoner vazodilatör etkisi bir ila iki saat içerisinde ortadan kalkmaktadır. Ancak, her durumda akut yanıt inhale iloprost ile tedavinin uzun süreli faydası ile ilişkili olmadığından bu akut hemodinamik verilerin prediktif değerinin sınırlı olduğu düşünülmektedir.

### Pulmoner hipertansiyonu olan yetişkin hastalarda etkililik

Stabil pulmoner hipertansiyon olan 203 yetişkin hastayı (10 mikrogram/ml konsantrasyonda inhale iloprost (N=101; plasebo n=102) kapsayan bir randomize, çift kör, çok merkezli, plasebo kontrollü faz III çalışma (çalışma RRA02997) yapılmıştır. İnhale iloprost (veya plasebo) hastaların antikoagülan, vazodilatör (örn. kalsiyum kanal blokörleri), diüretikler, oksijen ve dijitalisi içeren fakat PGI2'yi (prostasiklin veya analogları) içermeyen mevcut tedavisine eklenmiştir. Dahil edilen hastaların 108'ine primer pulmoner hipertansiyon tanısı konmuş, 95'ine sekonder pulmoner hipertansiyon tanısı konmuş bunlardan 56'sı kronik tromboembolik hastalık ile ilişkili, 35'i bağ doku hastalığı (CREST, skleroderma ve Sistemik Lupus Eritematodlar (SLE), çakışan ve diğerleri) ve 4'ü iştah azaltıcı tıbbi ürün ile ilişkili bulunmuştur. Başlangıçta 6 dakikalık yürüme testi değerleri orta düzey egzersiz sınırlamasını yansıtmıştır: iloprost grubunda ortalama 332 metre (medyan değer: 340 metre) ve plasebo grubuna ortalama 315 metre (medyan değer: 321 metre). İloprost grubunda, medyan günlük inhale doz 30 mikrogramdır (aralık 12,5 ila 45 mikrogram/gün). Bu çalışma için tanımlanan primer etkililik son noktası, 12 haftada egzersiz kapasitesinde (6 dakikalık yürüme testi) başlangıca kıyasla ne az %10 iyileşmeyi ve 12 haftada başlangıca kıyasla en az bir NYHA sınıfı iyileşmeyi ve 12 haftadan önce herhangi bir zamanda pulmoner hipertansiyonda kötüleşme veya ölüm olmamasını kapsayan birleştirilmiş bir yanıt kriteridir. İloprosta yanıt verenlerin oranı %16,8 (17/101) ve plasebo grubunda yanıt verenlerin oranı %4,9'dur (5/102) (p=0,007).

İloprost grubunda 6 dakikalık yürüme mesafesinde 12 haftalık tedaviden sonra başlangıca kıyasla ortalama değişim 22 metrelik (plasebo grubunda -3,3 metre, ölüm veya eksik değerler için veri girişi yok) artış olmuştur.

İloprost grubunda NYHA sınıfı hastaların %26'sında (plasebo: %15) (p = 0,032) iyileşmiş, hastaların %67,7'sinde değişmemiş (plasebo: %76) ve hastaların %6,3'ünde kötüleşmiştir (plasebo: %9).

Başlangıçta ve 12 haftalık tedaviden sonra invazif hemodinamik parametreler değerlendirilmiştir. Bir alt grup analizi, ikincil pulmoner hipertansiyon olan hasta alt grubunda 6 dakikalık yürüme testinde plaseboya kıyasla tedavi etkisi gözlenmediğini göstermiştir.

12 hafta boyunca inhale iloprost tedavisi alan primer pulmoner hipertansiyon olan 49 hastadan oluşan alt grupta 329 metre ortalama değerden 44,7 metre ortalama artışa kıyasla plasebo grubunda (ölüm veya eksik değerler için veri girişi yok) başlangıçta 324 metre ortalama değerden -7,4 metre değişim gözlenmiştir (plasebo grubunda 46 hasta).

Pulmoner hipertansiyon olan çocuklarda iloprost ile gerçekleştirilen hiçbir kontrollü klinik çalışma olmamıştır.

## **5.2 Farmakokinetik özellikler**

### **Genel özellikler**

#### Emilim:

Pulmoner hipertansiyonu olan hastalara inhalasyon yolu ile iloprost uygulandığında (ağızlıkta iloprost dozu: 5 mikrogram, inhalasyon süresi: 4.6- 10.6 dak) inhalasyon sonunda 100-200 pikogram/ml pik serum düzeyleri gözlenmiştir. Yarılanma ömrü 5-25 dak.'dır. İnhalasyon bitimi sonrası 30 dak. ila 1 saat içinde iloprost merkez kompartmanda bulunmaz (nicelik sınırı 25 pikogram/ml).

#### Dağılım:

İnhalasyonu takiben çalışma yürütülmemiştir.

İntravenöz infüzyonu takiben sağlıklı kişilerde dağılımın sanal kararlı durum hacmi 0.6-0.8 l/kg'dır. İloprostun total plazma proteinine bağlanması 30-3000 pikogram/ml aralığında konsantrasyondan bağımsızdır ve yaklaşık % 60 kadardır, bunun da % 75'i albumine bağlanır.

#### Biyotransformasyon:

Iloprostun metabolizmasını incelemek amacıyla VİSOVENT'in inhalasyonunu takiben çalışma yürütülmemiştir.

Yine de in vitro çalışmalar akciğerlerdeki iloprost metabolizmasının intravenöz uygulama veya inhalasyon sonrası ile benzer olduğunu göstermiştir.

İntravenöz uygulama sonrasında iloprost karboksil yan zincirinin  $\beta$ -oksidasyonu ile metabolize olur. Madde değişmeden atılmaz. Ana metaboliti olan tetranor-iloprost, idrarda konjuge formda ve serbest şekilde bulunur. Hayvan çalışmalarında gösterildiği gibi tetranor-iloprost farmakolojik olarak inaktiftir.



### Eliminasyon:

İnhalasyonu takiben çalışma yürütülmemiştir.

Normal renal ve hepatik fonksiyona sahip kişilerde, intravenöz infüzyonu takiben iloprostun dispozisyonu çoğu vakada ortalama yarı ömürleri 3-5 dak. ve 15-30 dak. olan iki fazlı profil ile karakterizedir. İloprostun metabolizmasına ekstrahepatik katkısı gösteren iloprost toplam klerensi yaklaşık 20 ml/kg/dak.'dır.

Sağlıklı gönüllülerde <sup>3</sup>H-iloprost kullanılarak bir kütle-denge çalışması yapılmıştır. İntravenöz infüzyonu takiben belirlenen toplam radyoaktivite % 81 olup bunun % 68'i idrarda, % 12'si ise feçeste tespit edilmiştir. Metabolitler plazmadan ve idrarla 2 fazlı elimine edilirler. Yarılanma ömürleri yaklaşık 2 ve 5 saat (plazma) ile 2 ve 18 saat (idrara) olarak hesaplanmıştır.

### Farklı nebulizatörler ile kullanım sonrası farmakokinetiği:

20 sağlıklı yetişkin erkek ile yürütülen randomize, çapraz geçişli çalışmada, Prodose (5 mikrogram disk) nebulizatörüne kıyasla I-Neb AAD nebulizatörünün kullanıldığı 5 mikrogram iloprost inhalasyonu sonucundaki farmakokinetiği araştırılmıştır.

Prodose nebulizatörüne kıyasla I-Neb AAD nebulizatörünün kullanıldığı 5 mikrogram iloprost inhalasyonu sonucunda yüksek maksimum serum düzeyi (Cmaks) ve sistemik maruziyet (EAA(0-tson)) ile birlikte maksimum serum konsantrasyonuna (tmaks) daha kısa sürede ulaşılmıştır. Farmakokinetik sonuçlar, bu nebulizatörlerin az oranda farklı olan *in vivo* özelliklerini yansıtmaktadır (bkz. Bölüm 4.2.Pozoloji ve uygulama şekli).

Prodose nebulizatörüne kıyasla I-Neb AAD nebulizatörünün kullanıldığı 5 mikrogram iloprost inhalasyonu sonucundaki iloprost farmakokinetiği

	Cmaks (pg/ml) <b>Geometrik</b> (%CV)	<b>ortalama</b>	tmaks (sa) <b>Ortalama (aralık)</b>	EAA(0-tson) (pg.sa/ml) <b>Geometrik</b> (%CV)	<b>ortalama</b>
I-Neb	119 (%41.2)		0.147 (0.086-0.268)	28.9 (%47.4)	
Prodose	80.0 (%46.7)		0.183 (0.133-0.279)	18.7 (%50.5)	

EAA(0-tson)= 0 sa veri noktasından son ölçülebilen serum düzeyine kadar olan konsantrasyon zaman eğrisi altındaki alan

CV= varyasyon katsayısı

## **Hastalardaki karakteristik özellikler**

### **Böbrek yetmezliği**

İloprostun intravenöz infüzyonla verildiği bir çalışmada, aralıklı diyaliz tedavisi gören son evre böbrek yetmezliği olan hastaların klerensinin (ortalama klerens= $5\pm 2$  ml/dak./kg), aralıklı diyaliz tedavisi görmeyen böbrek yetmezliği olan hastaların klerensinden (ortalama klerens= $18\pm 2$  ml/dak./kg) daha düşük olduğunu gösterir.

### **Karaciğer yetmezliği**

İloprost büyük oranda karaciğer tarafından metabolize edildiğinden ilacın plazma seviyeleri hepatik fonksiyondaki değişikliklerden etkilenir. Bir intravenöz çalışmada sonuçlar, karaciğer sirozlu 8 hastayı kapsayarak elde edilmiştir. İloprostun ortalama klerensinin 10 ml/dak./kg olduğu kestirilmiştir.

### **Yaş ve cinsiyet:**

Yaş ve cinsiyet, iloprostun farmakokinetiğinde klinik önem taşımaz.

## **5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri**

Güvenilirlik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksisite ve karsinojenik potansiyel gibi konvansiyonel çalışmalara dayanan klinik dışı veriler insanlar için özel bir tehlike ortaya koymamaktadır. Klinik dışı çalışmalardaki etkiler, yalnızca maksimum insanın maruz kalma düzeyinin aşılması bakımından yeterli olarak kabul edilen maruz kalma durumları için incelenmiştir ve klinik kullanımla ilgisinin az olduğu düşünülmektedir.

### **Sistemik toksisite**

Akut toksisite çalışmalarında, iloprost terapötik iv dozunun 2 katı büyüklüğündeki tekli intravenöz ve oral dozların ciddi intoksikasyon veya ölümlerle (iv) sonuçlanabileceği gösterilmiştir. İloprostun yüksek farmakolojik gücü ve terapötik amaçlar için gerekli olan mutlak dozlar düşünüldüğünde akut toksisite çalışmalarından elde edilen sonuçlar, insanda akut yan etki riski oluşturmadığına işaret etmektedir. Bir prostasiklinden beklenebileceği gibi iloprost hemodinamik etkiler (vazodilatasyon, ciltte kızarma, hipotansiyon, trombosit fonksiyonlarının inhibisyonu, solunum rahatsızlığı) ve apati, yürüyüş bozukluğu ve postüral değişiklikler gibi genel intoksikasyon belirtileri oluşturur.

Tekrarlanan (sürekli) i.v infüzyon ile sistemik toksisite çalışmalarında, 14 nanogram/kg/dak.'nın üzerindeki dozlarda kan basıncında hafif bir düşüş meydana gelmiştir ve sadece aşırı yüksek dozlarda ciddi istenmeyen etkiler (hipotansiyon, solunum fonksiyonu bozukluğu) görülmüştür.

26 haftadan fazla tekrarlanan i.v./s.c. infüzyon ile kemirgenlerde ve kemirgen olmayanlarda insan terapötik dozunu 14 ila 47 kez aşan dozlarda (plazma kan düzeyleri baz alınarak) organ toksisitesine yol açmamıştır. Sadece hipotansiyon, ciltte kızarma, dispne, barsak motilitisinde artma gibi beklenen farmakolojik etkiler gözlenmiştir.

Sıçanlardaki  $C_{maks}$  değerlerine dayanarak bu parenteral çalışmalarda sistemik maruz kalma, inhalasyon ile ulaşılabilecek olan maksimum değerden 3.5 kat daha yüksektir. Ulaşılabilen en yüksek doz olan 48.7 mikrogram/kg/günlük, aynı zamanda sıçanlarda 26 haftadan uzun süre inhalasyon toksisite çalışmalarında değerlendirilen “yan etki görülmemiş seviye (NOAEL)”’dir. Sıçanlardaki EAA değerlerinden hareketle inhalasyonu takiben sistemik maruz kalma, insanlarda karşılık gelen terapötik doza kıyasla yaklaşık 13 kez fazladır.

Genotoksik potansiyel, tümörjenisite

Genotoksik etkiler için yapılan in vitro ve in vivo çalışmalarda mutajenik potansiyele dair bir kanıt bulunamamıştır. Tümörjenisite çalışmalarında iloprostun sıçan ve farelerde tümörjenik potansiyeli gözlenmemiştir.

Üreme toksikolojisi

Sıçanlarda yapılan embriyo- ve fetotoksisite çalışmalarında iloprostun devamlı olarak intravenöz uygulanması dozdan bağımsız olarak bazı köpek yavrularında ön pençelerde tek parmak anomalilerine yol açmıştır. Bu belirtiler teratojenik etkiler olarak değerlendirilmez, ancak fetoplasentalde geç organogenez döneminde büyümenin gecikmesi nedeniyle hemodinamik değişiklikler iloprost ile ilişkilendirilmiştir. Yavrularda postnatal gelişim ve üreme performansında olumsuz bir etki olmamıştır. Bu da, sıçanlarda gözlemlenen gecikmenin doğum sonrası gelişme esnasında telafi edildiğini göstermektedir. Tavşan ve maymunlarda gerçekleştirilen karşılaştırmalı embriyotoksisite çalışmalarında insan dozunu defalarca aşan düzeyde fazla dozlarda bile bu tip bir parmak anomalisi veya kaba-yapısal anomali gözlenmemiştir. Sıçanlarda çok düşük düzeyde iloprost ve/veya metabolitlerinin süte geçişi gözlemlenmiştir (%1 ‘den az - intravenöz olarak verilen iloprost dozu). Laktasyon

sırasında maruz bırakılmış hayvanlarda post-natal gelişim ve üreme performansında olumsuz etki gözlenmemiştir.

Lokal tolerans, kontakt hassasiyet ve antijenisite potansiyali

Sıçanlardaki inhalasyon çalışmalarında 20 mikrogram/ml'lik iloprost konsantrasyonunun 26 haftadan fazla süre kullanımı üst ve alt solunum yolunda lokal bir irritasyona neden olmamıştır. Kobaylarda dermal hassasiyet (maksimizasyon testi) ve antijenisite çalışması hassasiyet potansiyeli göstermemiştir.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1 Yardımcı maddelerin listesi**

Etanol

Trometamol

Sodyum klorür

Hidroklorik asit

Enjeksiyonluk su

### **6.2 Geçimsizlikler**

Geçimlilik çalışmaları olmadığından; bu tıbbi ürün diğer tıbbi ürünler ile karıştırılmamalıdır.

### **6.3 Raf ömrü**

24 ay

### **6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler**

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

### **6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği**

Ürünümüzün primer ambalaj malzemesi olarak pembe ve beyaz renkli iki halka ile kodlanmış, 3 mL'lik, şeffaf, Tip I cam ampul kullanılmıştır.

Bir karton kutuda seperatör içinde 30 adet VİSOVENT 10 mcg/mL Nebulizatör İçin Çözelti İçeren Ampul ile kullanma talimatı birlikte sunulmaktadır.

## 6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller, “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

Her inhalasyon seansında yeni bir ampul VİSOVENT kullanılmalıdır. Kullanımdan hemen önce bir ampul VİSOVENT içeriğinin tamamı nebulizatörün odacığına konmalıdır.

Bir seansta kullanılmayan nebulizatör çözeltisi atılmalıdır. Ek olarak, nebulizatör hijyeni ve temizliği ile ilgili cihaz üreticisi tarafından sağlanan talimatlara dikkatle uyulmalıdır.

Nebulizatör ile kullanım:

Genel olarak VİSOVENT nebulizatör çözeltisinin inhalasyon tedavisinde kullanımına uygun nebulizatörler tıbbi cihazlara ilişkin bölgesel düzenlemeler doğrultusunda ruhsatlandırılmaktadır, sıkıştırılmış hava, ultrason ve titreşimli elek teknolojisi ile çalışmaktadır.

İloprostun inhalasyonuna uygun nebulizatörler aşağıdaki koşulları karşılar:

Nebulizatör cihazlar ağız kısmından 2.5 mikrogram veya 5 mikrogram iloprostu 4 – 10 dakika içerisinde serbestler. Aerosol’ün Kütle Medyan Aerodinamik Çapı (MMAD) 1 ila 5 mikrometre aralığındadır.

Aşağıdaki nebulizatörler VİSOVENT uygulaması açısından uygun olarak test edilmiştir:

- HaloLite AAD (Philips Respironics)
- Prodose AAD (Philips Respironics)
- Venta-Neb (Nebu-Tec)
- I-Neb AAD (Philips Respironics)

VİSOVENT’in istemeden inhalasyon riskini minimuma indirmek için filtreli ya da inhalasyonla tetiklenen sisteme sahip nebulizatör ile kullanılması ve odanın havalandırılması önerilir.

Farklı bir nebulizatöre geçiş tedaviyi gerçekleştiren doktorun gözetiminde yapılmalıdır.

I-Neb AAD sistemi kullanma talimatları:

I-Neb AAD sistemi kullanılırken aşağıdaki talimatlar takip edilmelidir.

I-Neb AAD sistemi tarafından uygulanan doz, bir kontrol diski ile birlikte ilaç haznesi tarafından kontrol edilir. Her ilaç haznesinde karşılık gelen renk kodlu bir kontrol diski bulunur.

2,5 mikrogram dozunda, kırmızı mandallı ilaç haznesi kırmızı kontrol diskiyle birlikte kullanılır. 5 mikrogram dozunda, mor mandallı ilaç haznesi mor kontrol diskiyle birlikte kullanılır.

I-Neb AAD ile her inhalasyon seansında, iki renkli halka gösteren 1 ml'lik bir VİSOVENT 10 mikrogram/mL nebulizatör için çözelti ampulünün içeriği kullanımdan hemen önce uygun nebulizer ilaç haznesine aktarılır.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

Pharmet İlaç San. ve Tic. Ltd. Şti.

Gökevler Mah., 2312. Sok., C Blok, Apt. No:16/C, 41/42,

P.K.:34522 Esenyurt/İstanbul

Tel: 0212 853 10 08

Faks: 0212 853 40 02

## **8. RUHSAT NUMARASI(LARI)**

2017 / 870

## **İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 17.11.2017

Ruhsat yenileme tarihi:

## **9. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**