

1. IME ZDRAVILA

Epoprostenol Lek 0,5 mg prašek in vehikel za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Epoprostenol Lek 0,5 mg prašek in vehikel za raztopino za infundiranje:
Ena viala vsebuje natrijev epoprostenolat, ki ustreza 0,5 mg epoprostenola.
Pomožna snov z znanim učinkom: vsebuje 0,051 mmol natrija (1,18 mg).

Vehikel za zdravilo Epoprostenol Lek 0,5 mg prašek in vehikel za raztopino za infundiranje:

Ena viala vsebuje 50 ml sterilne raztopine glicinskega pufra.

Pomožna snov z znanim učinkom: vsebuje 1,25 mmol natrija (28,82 mg).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

En mililiter rekonstituiranega koncentrata vsebuje 10.000 nanogramov epoprostenola v obliki natrijevega epoprostenolata.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek in vehikel za raztopino za infundiranje

- bel do skoraj bel liofiliziran prašek
- bistra raztopina (pH 10,3–10,8)

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Epoprostenol je indiciran za:

Pljučna arterijska hipertenzija

Epoprostenol je indiciran za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije (PAH) (idiopatske ali dedne PAH in PAH, povezane z vezivnotkivnimi boleznimi) pri bolnikih s simptomi funkcijskega razreda III-IV po Svetovni zdravstveni organizaciji (WHO) za izboljšanje obremenitvene sposobnosti (glejte poglavje 5.1).

Ledvična dializa

Epoprostenol je indiciran za uporabo pri hemodializi v nujnih okoliščinah, kadar uporabo heparina spremlja veliko tveganje za poslabšanje krvavitev, ali kadar je heparin kako drugače kontraindiciran (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Epoprostenol je indiciran samo za neprekinjeno infundiranje po intravenski poti.

Pljučna arterijska hipertenzija

Zdravljenje sme vpeljati in nadzorovati le zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem pljučne arterijske hipertenzije.

Kratkotrajno (akutno) ugotavljanje odmerka:

Ta postopek je treba opraviti v bolnišnici z dosegljivo ustrezno reanimacijsko opremo.

Postopek kratkotrajnega ugotavljanja odmerka po periferni ali centralni venski liniji je potreben za določitev hitrosti dolgotrajnega infundiranja. Infundiranje je treba začeti s hitrostjo 2 nanograma/kg/min in hitrost povečevati po 2 nanograma/kg/min vsakih 15 minut ali več, dokler niso doseženi ali največja hemodinamska korist ali največji, od odmerka omejeni farmakološki učinki.

Če bolnik ne prenese začetne hitrosti infundiranja 2 nanograma/kg/min, je treba najti nižji odmerek, ki ga bolnik prenese.

Dolgotrajno stalno infundiranje:

Dolgotrajno stalno infundiranje epoprostenola mora potekati po centralnem venskem katetru. Dokler ni nameščen centralni dostop, je mogoče uporabiti začasno periferno intravensko infuzijo. Dolgotrajno infundiranje je treba začeti s 4 nanogrami/kg/min manj, kot je največja tolerirana hitrost infundiranja, določena med kratkotrajnim ugotavljanjem odmerka. Če je največja tolerirana hitrost infundiranja manjša od 5 nanogramov/kg/min, je treba dolgotrajno infundiranje začeti s polovično največjo tolerirano hitrostjo infundiranja.

Prilagoditve odmerjanja:

Spremembe v dolgotrajni hitrosti infundiranja morajo temeljiti na trajanju, ponovitvi ali poslabšanju bolnikovih simptomov pljučne arterijske hipertenzije ali pojavu neželenih učinkov zaradi čezmernih odmerkov epoprostenola.

Pričakovati bi morali, da je treba začetni dolgotrajni odmerek sčasoma povečati. Povečanje odmerka pride v poštev, če simptomi pljučne arterijske hipertenzije trajajo ali se po izboljšanju ponovijo. Hitrost infundiranja je treba povečevati po 1 do 2 nanograma/kg/min v presledkih, ki zadoščajo za oceno kliničnega odziva; ti presledki morajo trajati vsaj 15 minut. Po določitvi nove hitrosti infundiranja je treba bolnika opazovati ter mu več ur kontrolirati krvni tlak in srčno frekvenco stoje in leže ter se tako prepričati, da prenese novi odmerek.

Med dolgotrajnim infundiranjem se lahko pojavijo z odmerkom povezani farmakološki učinki, podobni tistim med obdobjem ugotavljanja odmerka, in lahko zahtevajo zmanjšanje hitrosti infundiranja, neželeni učinki pa občasno lahko minejo brez prilagajanja odmerka. Odmerjanje je treba zmanjševati postopoma po 2 nanograma/kg/min vsakih 15 minut ali več, dokler učinki, ki omejujejo odmerek, ne minejo. Zaradi možnosti smrtnega preobratnega učinka ("rebound") se epoprostenola ne sme nenadoma prenehati uporabljati; prav tako se ne sme nenadoma močno zmanjšati hitrosti infundiranja (glejte poglavje 4.4).

Hitrost infundiranja epoprostenola se sme prilagoditi le pod nadzorom zdravnika; izjema so življenje ogrožajoče okoliščine (npr. nezavest, kolaps ipd.).

Dializa ledvic

Epoprostenol je primeren le za stalno infundiranje, bodisi intravaskularno bodisi v kri, ki priteka v dializator.

Pri odraslih se je za učinkovitega izkazal naslednji režim infundiranja:

Pred dializo: 4 nanograme/kg/min intravensko 15 minut

Med dializo: 4 nanograme/kg/min v arterijski vtok dializatorja

Infundiranje je treba končati ob koncu dialize.

Priporočeni odmerek za ledvično dializo je dovoljeno preseči le ob natančnem kontroliranju bolnikovega krvnega tlaka.

Starejši bolniki

Specifičnih informacij o uporabi epoprostenola pri ledvični dializi ali pljučni arterijski hipertenziji pri bolnikih, starejših od 65 let, ni. Na splošno je treba odmerek za starejše bolnike določiti skrbno, upoštevaje večjo pogostnost zmanjšanega delovanja jeter, ledvic (v primeru pljučne arterijske hipertenzije) ali srca ter sočasne bolezni ali uporabo drugih zdravil.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost epoprostenola pri otrocih, mlajših od 18 let, še nista ugotovljeni.

Način uporabe

Priprava raztopine epoprostenola za intravensko injiciranje:

Pripravljene raztopine, pripravljene v realnem času, se ne sme dajati več kot 12 ur, če je uporabljena pri sobni temperaturi (med 15 in 25 °C). Shranjevati jo je treba pri temperaturi do 25 °C in zaščiteno pred svetlobo.

Pripravljeno raztopino epoprostenola je mogoče pred uporabo pri sobni temperaturi shranjevati v hladilniku pri temperaturi od 2 do 8 °C; takšno shranjevanje ne sme trajati več kot 40 ur. V tem primeru se raztopine, ki je uporabljena pri sobni temperaturi, ne sme dajati več kot 8 ur.

Pripravljeno raztopino je treba pred uporabo pregledati. Ne sme se je uporabiti, če je spremenjene barve ali so v njej delci.

Za dodatna navodila o pripravi in razredčenju zdravila pred uporabo glejte poglavje 6.6.

Epoprostenola se ne sme dajati v bolusni injekciji.

4.3 Kontraindikacije

Epoprostenol je kontraindiciran pri bolnikih:

- z znano preobčutljivostjo na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,

- s kongestivnim srčnim popuščanjem, ki je posledica hude disfunkcije levega prekata,
- epoprostenola se ne sme kronično uporabljati pri bolnikih, ki se jim med ugotavljanjem odmerka pojavi pljučni edem.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zaradi visokega pH končne infuzijske raztopine je pri dajanju zdravila potrebna previdnost, da se izognemo ekstrasvazaciji in posledično poškodbi tkiva.

Epoprostenol je močan pulmonalni in sistemski vazodilatator. Učinki na srce in ožilje, ki se pojavijo med infundiranjem, izginejo v 30 minutah po končanem dajanju zdravila.

Epoprostenol je močan zaviralec agregacije trombocitov. Zato je treba upoštevati večje tveganje za zaplete zaradi krvavitve, zlasti pri bolnikih, ki imajo še druge dejavnike tveganja za krvavitve (glejte poglavje 4.5)

Če med dajanjem epoprostenola pride do znatnega padca krvnega tlaka, je treba odmerke zmanjšati ali infundiranje prekiniti. Hipotenzija je lahko pri prevelikem odmerjanju huda in lahko povzroči izgubo zavesti (glejte poglavje 4.9).

Med dajanjem epoprostenola je treba kontrolirati bolnikov krvni tlak in srčno frekvenco.

Epoprostenol lahko poveča ali zmanjša srčno frekvenco. Sprememba je verjetno odvisna od izhodiščne srčne frekvence in od uporabljene koncentracije epoprostenola.

Vplive epoprostenola na srčno frekvenco lahko prikrije sočasna uporaba zdravil, ki vplivajo na kardiovaskularne reflekse.

Skrajna previdnost je potrebna pri bolnikih z boleznijo koronarnih arterij.

Med infundiranjem epoprostenola so poročali o zvišani glukozi v serumu (glejte poglavje 4.8).

Pljučna arterijska hipertenzija

Nekaterim bolnikom s pljučno arterijsko hipertenzijo se je med ugotavljanjem odmerka razvil pljučni edem, ki je lahko povezan s pljučno vensko okluzivno boleznijo. Epoprostenol se ne sme kronično uporabljati pri bolnikih, ki se jim med uvajanjem odmerka pojavi pljučni edem (glejte poglavje 4.3).

Izogibati se moramo nenadnemu prenehanju ali prekinitvi infundiranja, razen v življenjsko nevarnih okoliščinah. Nenadna prekinitve zdravljenja lahko povzroči preobratno pljučno arterijsko hipertenzijo s posledično omotico, astenijo, poslabšanjem dispneje ter lahko povzroči smrt (glejte poglavje 4.2).

Epoprostenol se infundira v stalni infuziji po stalnem centralnem venskem katetru z majhno, prenosno infuzijsko črpalko. Zato zdravljenje z epoprostenolom zahteva, da bolnik skrbi za sterilno pripravo in dajanje zdravila, oskrbo stalnega centralnega venskega katetra ter možnost intenzivnega in stalnega izobraževanja.

Pri pripravi zdravila in oskrbi katetra je treba upoštevati sterilni postopek. Simptomi se lahko hitro poslabšajo že po kratki prekinitvi dajanja epoprostenola. Odločitev za uporabo

epoprostenola pri pljučni arterijski hipertenziji mora temeljiti na bolnikovem razumevanju, da bo zdravljenje zelo verjetno potrebno dolgo časa, morda leta, in bolnikovo zmožnostjo, da sprejme in skrbi za stalni intravenski kateter ter infuzijsko črpalko.

Ledvična dializa

Uporaba acetatnega pufra v dializni kopeli med ledvično dializo lahko poveča hipotenzivni učinek epoprostenola.

Med ledvično dializo z uporabo epoprostenola je treba poskrbeti, da se minutni volumen srca poveča več kot le minimalno, tako da se oskrba perifernih tkiv s kisikom ne zmanjša.

Epoprostenol ni običajno antikoagulantno zdravilo. Epoprostenol so pri ledvični dializi uspešno uporabljali namesto heparina, a pri majhnem deležu bolnikov je prišlo do strjevanja v dializnem obtoku, tako da je bilo treba z dializo prenehati. Če je epoprostenol uporabljen sam, so meritve, kakršna je aktivirani čas strjevanja polne krvi, lahko nezanesljive.

Vehikel (glicinski pufer) ne vsebuje konzervansov, zato je treba vialo uporabiti samo enkrat in jo nato zavreči.

To zdravilo vsebuje natrij. Glejte poglavje 2. Po rekonstituciji zdravila Epoprostenol Lek 0,5 mg, prašek in vehikel za raztopino za infundiranje s 50 ml glicinskega pufra vsebuje končna injekcija 54,7 mg natrija.

To morajo upoštevati bolniki, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Če je epoprostenol uporabljen pri bolnikih, ki sočasno prejemajo antikoagulantna zdravila, so priporočljive standardne kontrole antikoagulantnega zdravljenja.

Vazodilacijske učinke epoprostenola lahko okrepi sočasna uporaba drugih vazodilatatorjev.

Tako, kot je opisano pri drugih prostaglandinskih analogih, lahko tudi epoprostenol zmanjša trombolitični učinek tkivnega aktivatorja plazminogena (t-PA) in sicer s povečanjem jetrnega očistka t-PA.

Med sočasno uporabo nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAID) ali drugih zdravil, ki vplivajo na agregacijo trombocitov, lahko epoprosterol poveča tveganje za krvavitve.

Pri bolnikih, ki prejemajo digoksin, lahko po uvedbi terapije z epoprostenolom pride do zvišanja koncentracije digoksina, kar je lahko, čeprav prehodno, klinično pomembno pri bolnikih, dovzetnih za toksičnost digoksina.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatki o uporabi epoprostenola pri nosečnicah so omejeni.

Študije na živalih niso pokazale neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov glede reproduktivne toksičnosti (glejte poglavje 5.3).

Glede na to, da alternativnih zdravil ni, se epoprostenol lahko uporablja pri tistih ženskah, ki želijo nosečnost nadaljevati kljub znanim tveganjem pljučne arterijske hipertenzije med nosečnostjo.

Dojenje

Ni znano, ali se epoprostenol ali njegovi presnovki pri človeku izločajo v materino mleko. Tveganja za dojenega otroka ne moremo izključiti. Med zdravljenjem z epoprostenolom je treba dojenje prekiniti.

Plodnost

Podatkov o vplivu epoprostenola na plodnost pri človeku ni. Študije o sposobnosti razmnoževanja pri živalih niso pokazale vpliva na plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Pljučna arterijska hipertenzija in njeno terapevtsko obvladovanje lahko vplivata na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

Podatkov o vplivu epoprostenola, uporabljenega pri ledvični dializi, na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji ni.

4.8 Neželeni učinki

Spodaj navedeni neželeni učinki so razvrščeni glede na organske sisteme in pogostnost pojavljanja.

Pogostnost neželenih učinkov je opredeljena kot sledi:

Zelo pogosti ($\geq 1/10$)

Pogosti ($\geq 1/100$ do $<1/10$)

Občasni ($\geq 1/1.000$ do $<1/100$)

Redki ($\geq 1/10.000$ do $<1/1.000$)

Zelo redki ($<1/10.000$)

Neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

Infekcijske in parazitske bolezni

Pogosti: sepsa, septikemija (večinoma povezana z načinom dajanja epoprostenola)¹

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Pogosti: zmanjšanje števila trombocitov, krvavitve na različnih mestih (npr. pulmonarna, gastrointestinalna, epistaksa, intrakranialna, po-operacijska, retroperitonealna)

Bolezni endokrinega sistema

Zelo redki: hipertiroidizem

Psihiatrične motnje

Pogosti: anksioznost, nervoza

Zelo redki: agitacija

Bolezni živčevja

Zelo pogosti: glavobol

Srčne bolezni

Pogosti: tahikardija², bradikardija³

Žilne bolezni

Zelo pogosti: zardevanje obraza (opaženo tudi pri bolnikih v anesteziji)

Pogosti: hipotenzija

Zelo redki: bledica

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Neznano: pljučni edem

Bolezni prebavil

Zelo pogosti: navzea, bruhanje, driska

Pogosti: trebušne kolike, včasih opisane kot neprijeten občutek v trebuhu

Občasni: suha usta

Bolezni kože in podkožja

Pogosti: izpuščaj

Občasni: znojenje

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Zelo pogosti: bolečina v čeljustih

Pogosti: artralgijska

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Zelo pogosti: bolečina (nespecifična)

Pogosti: bolečina na mestu infundiranja*, bolečina v prsih

Redki: lokalna okužba*

Zelo redki: eritem na mestu infundiranja*, okluzija dolgega i.v. katetra*, utrujenost, tiščanje v prsih

Preiskave

Neznano: zvišanje glukoze v krvi

* odvisno od dostavnega sistema za epoprostenol.

¹ Opisane so bile s katetrom povezane okužbe z organizmi, ki ne veljajo vedno za patogene (vključno z mikrokoki).

² Kot odziv na epoprostenol v odmerkih 5 nanogramov/kg/min in manj je bila opisana tahikardija.

³ Pri zdravih prostovoljcih so pri odmerkih epoprostenola, večjih od 5 nanogramov/kg/min, opazili bradikardijo, ki jo je včasih spremljala ortostatska hipotenzija. Intravenski uporabi odmerka epoprostenola, enakovrednega 30 nanogramom/kg/min, je pri zdravih prostovoljcih, ki so bili pri zavesti, sledila bradikardija, povezana z občutnim padcem sistoličnega in diastoličnega krvnega tlaka.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika

Center za zastrupitve

Zaloška cesta 2

SI-1000 Ljubljana

Faks: +386 (0)1 434 76 46

e-pošta: farmakovigilanca@kclj.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Najverjetnejši simptom prevelikega odmerjanja je hipotenzija.

Na splošno dogodki, ki so jih opazili po prevelikem odmerjanju epoprostenola, predstavljajo pretirano izražene farmakološke učinke zdravila (npr. hipotenzija in zapleti hipotenzije).

Če pride do prevelikega odmerjanja, je treba zmanjšati odmerek ali prenehati z infundiranjem in uvesti ustrezne podporne ukrepe; na primer zvečanje plazemskega volumna in/ali prilagoditev pretoka črpalke.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Antitrombotiki, zaviralci agregacije trombocitov brez heparina
Oznaka ATC: B01AC09

Mehanizem delovanja

Natrijev epoprostenolat, mononatrijeva sol epoprostenola, je naravni prostaglandin, ki nastaja v intimi krvnih žil. Epoprostenol je najmočnejši znani zaviralec agregacije trombocitov. Je tudi močan vazodilatator.

Številna delovanja epoprostenola potekajo s stimulacijo adenilat-ciklaze, ki poveča znotrajcelično koncentracijo cikličnega adenozin-3'5'-monofosfata (cAMP). V človeških trombocitih je opisana zaporedna stimulacija adenilat-ciklaze, ki ji sledi aktivacija fosfodiesteraze. Zvišana koncentracija cAMP uravnava znotrajcelično koncentracijo kalcija s stimulacijo odstranjevanja kalcija, tako da agregacijo trombocitov navsezadnje zavre znižanje kalcija v citoplazmi, od katerega so odvisne sprememba oblike trombocitov, njihova agregacija in reakcija sproščanja.

Farmakodinamični učinki

Ugotovljeno je, da infundiranje 4 nanogramov/kg/min 30 minut ne vpliva pomembno na srčno frekvenco ali krvni tlak, lahko pa se pri tej hitrosti pojavi zardevanje obraza.

Pljučna arterijska hipertenzija

Do 15-minutno intravensko infundiranje epoprostenola povzroči od odmerka odvisno povečanje srčnega indeksa (CI – cardiac index) in utripnega volumna (SV – stroke volume) ter od odmerka odvisno zmanjšanje pljučnega žilnega upora (PVR – pulmonary vascular resistance), celotnega pljučnega upora (TPR – total pulmonary resistance) in srednjega sistemskega arterijskega tlaka (SAPm – mean systemic arterial pressure). Učinki epoprostenola na srednji pljučni arterijski tlak (PAPm – mean pulmonary artery pressure) pri bolnikih s PPH so bili spremenljivi in majhni.

Kronično stalno infundiranje epoprostenola pri bolnikih z idiopatsko ali dedno PAH so raziskali v 2 prospektivnih, odprtih randomiziranih preskušanjih, ki sta trajali 8 tednov (n = 25) in 12 tednov (n = 81). V teh preskušanjih so primerjali kombinacijo epoprostenola in konvencionalnega zdravljenja s samim konvencionalnim zdravljenjem. Konvencionalno zdravljenje se je med bolniki razlikovalo. Obsegalo je nekatera od naslednjih zdravil: antikoagulantna zdravila (pri skoraj vseh bolnikih), peroralne vazodilatatorje, diuretike in digoksin (pri eni polovici do dveh tretjinah bolnikov) ter dodatni kisik (pri približno polovici bolnikov). Razen 2 bolnikov, ki sta bila v II. funkcijskem razredu po NYHA (*New York Heart Association*), so bili vsi bolniki v III. ali IV. funkcijskem razredu. Ker so bili rezultati teh 2 študij podobni, so opisani kumulativno. Kombinirana izhodiščna vrednost mediane 6-minutnega testa hoje je bila v skupini s konvencionalnim zdravljenjem 266 metrov, v skupini s kombinacijo konvencionalnega zdravljenja in epoprostenola pa 301 meter.

Izboljšanja srčnega indeksa (0,33 v prim. z -0,12 l/min/m²), utripnega volumna (6,01 v prim. z -1,32 ml/utrip), arterijske nasičenosti s kisikom (1,62 v prim. z -0,85 %), povprečnega pljučnega arterijskega tlaka (-5,39 v prim. z 1,45 mmHg), povprečnega tlaka v desnem atriju (-2,26 v prim. z 0,59 mmHg), celotnega pljučnega upora (-4,52 v prim. z 1,41 Woodove enote), pljučnega žilnega upora (-3,60 v prim. z 1,27 Woodove enote) in sistemskega žilnega upora (-4,31 v prim. z 0,18 Woodove enote) v primerjavi z izhodiščnimi vrednostmi, so se statistično značilno razlikovala med bolniki, ki so kronično prejeli epoprostenol, in tistimi, ki ga niso. Povprečni sistemski arterijski tlak se med skupinama ni značilno razlikoval (-4,33 v prim. z -3,05 mmHg). Ta hemodinamska izboljšanja so se ohranila, ko je bil epoprostenol vsaj 36 mesecev uporabljan v odprti, nerandomizirani študiji.

Pri bolnikih, ki so stalno prejeli intravenski epoprostenol obenem s konvencionalnim zdravljenjem (n = 52) 8 ali 12 tednov, so v primerjavi z bolniki, ki so prejeli le konvencionalno zdravljenje (n = 54) zabeležili statistično značilno izboljšanje obremenitvene zmogljivosti (p = 0,001), merjene s 6-minutnim testom hoje (kombinirana sprememba od izhodišča za 8. in 12. teden – mediana: 49 v prim. z -4 metri, povprečje: 55 v prim. z -4 metri). Izboljšanja so bila opazna že po prvem tednu zdravljenja. Na koncu obdobja zdravljenja v 12-tedenski študiji se je preživetje bolnikov v III. in IV. funkcijskem razredu po NYHA izboljšalo. Umrlo je 8 od 40 (20 %) bolnikov, ki so prejeli samo konvencionalno zdravljenje, med 41 bolniki, ki so prejeli epoprostenol, pa ni umrl nobeden (p = 0,003).

Kronično stalno infundiranje epoprostenola pri bolnikih s PAH/SSD so raziskali v prospektivnem, odprtem randomiziranem 12-tedenskem preskušanju, ki je primerjalo kombinacijo epoprostenola in konvencionalnega zdravljenja (n = 56) s samim konvencionalnim zdravljenjem (n = 55). Razen 5 bolnikov, ki so bili v II. funkcijskem

razredu po NYHA, so bili vsi bolniki v III. ali IV. funkcijskem razredu. Konvencionalno zdravljenje se je med bolniki razlikovalo. Obsegalo je nekatera od naslednjih zdravil: antikoagulantna zdravila (pri skoraj vseh bolnikih), dodatni kisik in diuretike (pri dveh tretjinah bolnikov), peroralne vazodilatatorje (pri 40 % bolnikov) in digoksin (pri tretjini bolnikov). Primarni opazovani dogodek v študiji je bilo izboljšanje 6-minutnega testa hoje. Izhodiščna vrednost mediane 6-minutnega testa hoje je bila v skupini s konvencionalnim zdravljenjem 240 metrov in v skupini s kombinacijo konvencionalnega zdravljenja in epoprostenola 270 metrov. Pri bolnikih, ki so kronično prejemali epoprostenol, so v primerjavi z bolniki, ki ga niso prejemali, po 12 tednih zdravljenja ugotovili statistično značilno povečanje CI ter statistično značilno zmanjšanje PAPm, RAPm, PVR in SAPm.

V razponu 12 tednov so ugotovili statistično značilno razliko ($p < 0,001$) v spremembi 6-minutnega testa hoje v primerjavi z izhodiščem med skupino, ki je prejemala epoprostenol in konvencionalno zdravljenje, in skupino, ki je prejemala le konvencionalno zdravljenje (mediana: 63,5 v prim. z -36,0 metrov, povprečje: 42,9 v prim. z -40,7 metra). Izboljšanja so bila pri nekaterih bolnikih opazna že ob koncu prvega tedna zdravljenja. Povečanje obremenitvene zmogljivosti je spremljalo statistično značilno izboljšanje dispneje, merjene z Borgovim indeksom dispneje. Po 12 tednih se je funkcijski razred po NYHA izboljšal pri 21 od 51 (41 %) bolnikov, zdravljenih z epoprostenolom, in pri nobenem od 48 bolnikov, ki so prejemali samo konvencionalno zdravljenje. Vendar pa se funkcijski razred pri večjem delu bolnikov v obeh terapevtskih skupinah ni spremenil (28/51 [55 %] z epoprostenolom in 35/48 [73 %] s konvencionalnim zdravljenjem samim), pri 2/51 (4 %) z epoprostenolom in 13/48 (27 %) s konvencionalnim zdravljenjem samim pa se je poslabšal.

Primerjava bolnikov s PAH/SSD, zdravljenih z epoprostenolom in zdravljenih s konvencionalnim zdravljenjem samim, v 12 tednih ni pokazala statistične razlike glede preživetja. Na koncu obdobja zdravljenja so umrli 4 od 56 (7 %) prejemnikov epoprostenola in 5 od 55 (9 %) prejemnikov konvencionalnega zdravljenja samega.

Dializa ledvic

Učinki intravensko uporabljenega epoprostenola na agregacijo trombocitov so v odmerkih od 2 do 16 nanogramov/kg/min odvisni od odmerka; pri odmerkih 4 nanograme/kg/min in več je opazno pomembno zavrtje agregacije, povzročene z adenoindifosfatom.

Ugotovljeno je, da učinki na trombocite izginejo v 2 urah po koncu infundiranja, hemodinamske spremembe zaradi epoprostenola pa se vrnejo na izhodiščne vrednosti v 10 minutah po koncu 60-minutnega infundiranja od 1 do 16 nanogramov/kg/min.

Višji odmerki epoprostenola v obtoku (20 nanogramov/kg/min) ločijo trombocitne agregate v obtoku in do dvakrat podaljšajo čas krvavenja iz kože.

Epoprostenol poveča antikoagulantno delovanje heparina za približno 50 % in morda zmanjša sproščanje faktorja, ki nevtralizira heparin.

Šest s heparinom kontroliranih in pet urgentnih študij je raziskalo mesto epoprostenola v splošnem vodenju ledvične dialize z uporabo različnih tehnik. Med primarnimi meritvami učinkovitosti so bile intradializno odstranjevanje sečnine in kreatinina, intradializno odstranjevanje tekočine (ultrafiltracija) ter strjevanje v zunajtelesnem obtoku.

Pomembno strjevanje (trajna prekinitve dialize ali potreba po menjavi umetne ledvice) se je v večjih kontroliranih študijah in urgentnih študijah pojavilo pri približno 9 % (n = 56) vseh dializ z epoprostenolom in pri < 1 % (n = 1) dializ s heparinom. Večino dializ z epoprostenolom (67 %), ki so zahtevale zamenjavo umetne ledvice, so nato dokončali z epoprostenolom brez strjevanja. Toda 9 od 27 dializ z epoprostenolom ni bilo uspešnih niti po več poskusih.

Ob neupoštevanju tehničnih težav (ki so bile pri obeh načinih zdravljenja redke) se pomembno strjevanje, ki bi omejilo dializo, ni pojavilo pri 93 % vseh dializ z epoprostenolom in pri 99 % vseh dializ s heparinom.

Manj pomembno strjevanje (tolikšno, da je zahtevalo ukrepanje, ne pa trajne prekinitve dialize ali potrebe po menjavi umetne ledvice) je bilo med dializami z epoprostenolom pogostejše kot med dializami s heparinom. Manj pomembno strjevanje se ni pojavilo pri nobeni dializi s heparinom in pri 5 % (n = 32) dializ z epoprostenolom. Vidno strjevanje (ki ni zahtevalo ukrepanja) so zabeležili pri dodatnih 31 % dializ z epoprostenolom in 5 % dializ s heparinom.

Za ugotavljanje, da imajo bolniki na ledvični dializi, ki imajo večje tveganje za krvavitve, z epoprostenolom krvavitve manj pogosto kot s heparinom, sta bili izvedeni 2 veliki prospektivni kontrolirani študiji.

Vsakega bolnika so naključno razvrstili na zaporedje dializ s heparinom ali epoprostenolom in so bili deležni do 6 dializ na vstop v eni študiji in do 3 dializ na vstop v drugi študiji.

Tveganje za krvavitev je bilo opredeljeno kot:

- zelo veliko tveganje – prisotnost aktivne krvavitve v času začetka dialize
- veliko tveganje – aktivna krvavitev v 3 dneh pred dializo, ki se je ustavila v preddializni fazi; ali prisotnost kirurških ali travmatskih ran v 3 dneh pred dializo

V velikih kontroliranih študijah je 12 bolnikov z zelo velikim tveganjem za krvavitev prejelo 35 dializ z epoprostenolom, 11 bolnikov pa je prejelo 28 dializ s heparinom. V urgentnih študijah je 16 bolnikov prejelo 24 dializ z epoprostenolom.

V velikih kontroliranih študijah je (vse dialize skupaj za vsako zdravljenje – heparin ali epoprostenol) imelo v enakih časovnih obdobjih več prejemnikov heparina kot prejemnikov epoprostenola krvavitve dan pred dializo (n = 13/17 v prim. z 8/23), na dan dialize (n = 25/28 v prim. s 16/35) in na dan po dializi (n = 16/24 v prim. s 5/24).

Bolnike, ki so krvaveli še naprej, so ocenili glede sprememb v resnosti krvavitve. Resnost krvavitve se je pri teh bolnikih pogosteje izboljšala pri prejemnikih epoprostenola na dan pred dializo in na dan dialize (pred dializo: n = 4/8, dializa: n = 6/16) kot pri prejemnikih heparina (pred dializo: n = 4/13, dializa: n = 4/25). Obratno pa je bilo ugotovljeno za dneve po dializi z epoprostenolom (n = 1/5) v primerjavi s heparinom (n = 8/16). Izrazitost krvavitve se je z epoprostenolom poslabšala le med 1 dializnim dnevom (n = 1/16), s heparinom pa se je poslabšala med 5 dializnimi dnevi (n = 5/25) in 2 preddializnima dnevi (n = 2/13).

Bolniki, ki niso imeli jasnih znakov krvavitve tik pred prvo študijsko dializo, a so krvaveli v 3 dneh prej, so bili uvrščeni med bolnike z velikim tveganjem za krvavitve. V velikih kontroliranih študijah je 19 bolnikov opravilo 51 dializ s heparinom, 19 pa 44 dializ z epoprostenolom.

Upošteva vse dialize skupaj je nekoliko več prejemnikov epoprostenola kot prejemnikov heparina krvavelo v dneh pred dializo ($n = 12/25$ v prim. z 8/32), na dan dialize (23/44 v prim. s 14/51) in v dneh po dializi (8/34 v prim. s 5/44).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Zaradi kemične nestabilnosti, visoke učinkovitosti in kratkega razpolovnega časa epoprostenola, natančen preizkus za kvantificiranje epoprostenola v bioloških tekočinah ni znan.

Po intravenski uporabi se natrijev epoprostenolat iz krvi hitro porazdeli v tkiva. Pri normalni fiziološki pH vrednosti in temperaturi spontano razpade na 6-okso-prostaglandin F₁α, encimi pa katalizirajo tudi razpad na nekatere druge snovi.

Po uporabi radioaktivno označenega epoprostenola pri človeku so ugotovili vsaj 16 presnovkov; 10 od teh je strukturno opredeljenih.

V nasprotju s številnimi drugimi prostaglandini se epoprostenol ne presnovi med prehodom skozi pljučni obtok.

Pričakovan razpolovni čas spontane razgradnje v 6-okso-prostaglandin F₁α pri človeku ne presega 6 minut in je morda celo samo od 2 do 3 minute, če ocenjujemo glede na hitrost razgradnje epoprostenola v človeški polni krvi *in vitro*.

Po uporabi radioaktivno označenega epoprostenola pri ljudeh so v urinu zabeležili 82 %, v blatu pa 4 % radioaktivnosti.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Dolgoročne študije za oceno kancerogenosti epoprostenola na živalih niso bile izvedene.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Prašek za raztopino za infundiranje:
manitol

glicin
 natrijev klorid
 natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)

Vehikel:

glicin
 natrijev klorid
 natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)
 voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

Prašek za raztopino za infundiranje: 2 leti
 Vehikel: 2 leti

Čas shranjevanja rekonstituirane/razredčene raztopine za infundiranje:

S kemično-fizikalnega stališča:

- *Shranjevanje/uporaba iz hladilnika:* Rekonstituirano raztopino se lahko hrani pri temperaturi od 2 °C do 8 °C največ 48 ur.
- *Shranjevanje/uporaba pri sobni temperaturi:* Če zdravilo uporabimo pri sobni temperaturi (do 25 °C), čas porabe rekonstituirane raztopine ne sme biti daljši od 12 ur.
- *Shranjevanje v hladilniku, uporaba pri sobni temperaturi:* Pred uporabo pri sobni temperaturi se lahko rekonstituirane raztopine hranijo v hladilniku največ 40 ur. V tem primeru je treba raztopino porabiti v največ 8 urah.

Z mikrobiološkega stališča:

- Zdravilo je treba uporabiti takoj. Če ni uporabljeno takoj, je za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik; čas shranjevanja običajno ne sme presegati 24 ur pri temperaturi od 2 do 8 °C, razen če je bila rekonstitucija opravljena v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Prašek za raztopino za infundiranje: Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Vehikel: Ne zamrzujte.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji/redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Prašek za raztopino za infundiranje: 15 ml viala iz brezbarvnega stekla tipa I, zaprta z gumijastim zamaškom in zaporko iz aluminija/propilena.

Vehikel: 55 ml viala iz brezbarvnega stekla tipa I, zaprta z gumijastim zamaškom in zaporko iz aluminija/propilena.

Velikost pakiranja:

- 1, 2, 3, 4, 5, 6 ali 10 škatel s po 1 vialo s praškom za raztopino za infundiranje, 1 vialo z vehiklom in 1 filtrom;
- 1, 2, 3, 4, 5, 6 ali 10 škatel s po 1 vialo s praškom za raztopino za infundiranje, 2 vialama z vehiklom in 1 filtrom.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Stabilnost raztopin epoprostenola je odvisna od pH. Za pripravo liofiliziranega epoprostenola se sme uporabiti le priloženi vehikel, za nadaljnje razredčenje pa se sme uporabiti le priporočene raztopine za infundiranje v navedenem razmerju, sicer je možno, da se potrebni pH ne bo ohranil.

Rekonstitucija, redčenje in izračun hitrosti infundiranja

Pri pripravi infuzije in računanju hitrosti infundiranja je potrebna posebna previdnost.

Natančno je treba upoštevati navodila, opisana v nadaljevanju.

Rekonstitucijo in redčenje zdravila Epoprostenol Lek je treba opraviti v sterilnih pogojih, neposredno pred klinično uporabo.

Dializa ledvic

Pri dializi ledvic je treba uporabiti pakiranje s 0,5 mg epoprostenola in 50 ml vehikla.

Rekonstitucija

Za rekonstitucijo uporabite samo priloženi vehikel.

Izvlecite približno 10 ml vehikla v sterilno brizgo, vbrizgajte vsebino brizge v vialo, ki vsebuje 0,5 mg praška epoprostenola in nežno pretresite, da se prašek raztopi.

Dobljeno raztopino epoprostenola izvlecite v brizgo, vbrizgajte v preostalo raztopino glicinskega pufru in dobro premešajte.

50 ml koncentrirane raztopine vsebuje 10.000 nanogramov epoprostenola na mililiter. Samo ta koncentrirana raztopina je primerna za nadaljnje redčenje pred uporabo.

Ko je zdravilo Epoprostenol Lek 0,5 mg prašek in vehikel za raztopino za infundiranje rekonstituirano s 50 ml glicinskega pufru, je pH vrednost končne injekcije približno 10,5, vsebnost natrijevih ionov pa približno 56 mg.

Redčenje

Koncentrirano raztopino se pred uporabo običajno razredči. Koncentrirano raztopino se lahko redči s fiziološko raztopino (0,9 %), pri čemer se ne sme preseči razmerja 6 delov fiziološke raztopine na 1 del koncentrirane raztopine, tj. 50 ml koncentrirane raztopine se lahko nadalje redči z največ 300 ml fiziološke raztopine.

Druge običajne intravenske tekočine niso primerne za redčenje koncentrirane raztopine, saj se z njimi ne doseže želene pH vrednosti. Raztopine epoprostenola so pri nižjih pH vrednostih manj stabilne.

Pri redčenju koncentrirane raztopine izvlecite koncentrirano raztopino v veliko brizgo. Na brizgo nato pritrdite priloženi sterilni filter.

Koncentrirano raztopino odločno, vendar ne s prevelikim pritiskom, iztisnite neposredno v izbrano raztopino za infundiranje. Običajen čas, ki je potreben za filtracijo 50 ml koncentrirane raztopine, je 70 sekund. Dobro premešajte.

Filtrirna enota je namenjena samo za enkratno uporabo. Po uporabi jo zavržite.

Po rekonstituciji in redčenju, kot je opisano zgoraj, imajo infuzijske raztopine epoprostenola pH vrednost približno 10 in ohranijo 90 % svoje začetne jakosti približno 12 ur pri 25 °C.

Izračun hitrosti infundiranja

Hitrost infundiranja se lahko izračuna po naslednji formuli:

$$\text{Hitrost infundiranja (ml/min)} = \frac{\text{odmerek (nanogram/kg/min)} \times \text{telesna masa (kg)}}{\text{koncentracija raztopine (nanogramov/ml)}}$$

$$\text{Hitrost infundiranja (ml/h)} = \text{Hitrost infundiranja (ml/min)} \times 60$$

Formule hitrosti infundiranja - primeri:

Epoprostenol se lahko aplicira v koncentrirani obliki (a) ali razredčeni raztopini (b):

a. Koncentrirana raztopina: 10.000 nanogramov epoprostenola /ml

Dobljena koncentracija = 10.000 nanogramov epoprostenola /ml								
Odmerek (nanogram/kg/min)	Telesna masa (kg)							
	30	40	50	60	70	80	90	100
1	0,18	0,24	0,30	0,36	0,42	0,48	0,54	0,60
2	0,36	0,48	0,60	0,72	0,84	0,96	1,08	1,20
3	0,54	0,72	0,90	1,08	1,26	1,44	1,62	1,80
4	0,72	0,96	1,20	1,44	1,68	1,92	2,16	2,40
5	0,90	1,20	1,50	1,80	2,10	2,40	2,70	3,00

Hitrost pretoka v ml/h

b. Razredčena raztopina: Standardni način redčenja je:

10 ml koncentrirane raztopine + 40 ml fiziološke raztopine (0,9 %)

Dobljena koncentracija = 2.000 nanogramov epoprostenola/ml

Odmerek (nanogram/kg/min)	Telesna masa (kg)
------------------------------	-------------------

	30	40	50	60	70	80	90	100
1	0,90	1,20	1,50	1,80	2,0	2,40	2,70	3,00
2	1,80	2,40	3,00	3,60	4,20	4,80	5,40	6,00
3	2,70	3,60	4,50	5,40	6,30	7,20	8,10	9,00
4	3,60	4,80	6,00	7,20	8,40	9,60	10,80	12,00
5	4,50	6,00	7,50	9,00	10,50	12,00	13,50	15,00

Hitrost pretoka v ml/h

Pri aplikaciji s pomočjo črpalke za infundiranje, ki lahko konstantno infundira manjše volumne tekočine za infundiranje, lahko ustrezne alikvote koncentrirane raztopine razredčite s sterilno fiziološko raztopino, 0,9 % w/v raztopino natrijevega klorida.

Pljučna arterijska hipertenzija

Na voljo so 4 pakiranja za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije:

Ena viala, ki vsebuje sterilni, z zmrzovanjem posušen epoprostenol, ki ustreza 0,5 mg epoprostenola z eno ali dvema 50 ml vialama vehikla in 1 filtrom.

Ena viala, ki vsebuje sterilni, z zmrzovanjem posušen epoprostenol, ki ustreza 1,5 mg epoprostenola z enim ali dvema 50 ml vialama vehikla in 1 filtrom.

Ena viala, ki vsebuje sterilni, z zmrzovanjem posušen epoprostenol, ki ustreza 0,5 mg epoprostenola.

Ena viala, ki vsebuje sterilni, z zmrzovanjem posušen epoprostenol, ki ustreza 1,5 mg epoprostenola.

Na začetku je treba uporabiti paket z vehiklom za parenteralno uporabo. Pri kroničnem zdravljenju z epoprostenolom se lahko končno koncentracijo raztopine poveča z dodatno 0,5 mg ali 1,5 mg vialo liofiliziranega epoprostenola.

Za povečanje končne koncentracije raztopine se lahko uporabljajo samo viala z enakim odmerkom, kot so vključene v začetnem pakiranju.

Rekonstitucija

Rekonstitucija se pripravi kot je navedeno zgoraj pri dializi ledvic. Če se pakiranje, ki vsebuje 1,5 mg epoprostenola redči z 50 ml vehikla, je končna koncentracija raztopine 30.000 nanogramov/ml.

Redčenje

Epoprostenol se za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije lahko uporablja kot koncentrirana raztopina ali v razredčeni obliki. Za nadaljnje razredčenje rekonstituiranega Epoprostenol praška za raztopino za infundiranje se sme uporabiti le priloženi vehikel. Če se epoprostenol uporablja za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije, se ne sme uporabljati fiziološke raztopine. Če se epoprostenol uporablja za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije, se ne sme dajati skupaj z ostalimi parenteralnimi raztopinami ali zdravili. Pri redčenju koncentrirane raztopine izlecite koncentrirano raztopino v veliko brizgo. Na brizgo nato pritrdite priloženi sterilni filter.

Koncentrirano raztopino odločno, vendar ne s prevelikim pritiskom, iztisnite neposredno v izbrano raztopino za infundiranje. Običajen čas, ki je potreben za filtracijo 50 ml koncentrirane raztopine, je 70 sekund. Dobro premešajte.

Filtrirna enota je namenjena samo za enkratno uporabo. Po uporabi jo zavržemo.

Koncentracije, ki se običajno uporabljajo za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije, so: 5.000 nanogramov/ml – ena viala, ki vsebuje 0,5 mg epoprostenola, rekonstituiranega in razredčenega na skupni volumen 100 ml v glicinskem pufru.

10.000 nanogramov/ml – dve viali, ki vsebujeta 0,5 mg epoprostenola, rekonstituiranega in razredčenega na skupni volumen 100 ml v glicinskem pufru.

15.000 nanogramov/ml – 1,5 mg epoprostenola, rekonstituiranega in razredčenega na skupni volumen 100 ml v glicinskem pufru.

Izračun hitrosti infundiranja

Hitrost infundiranja se lahko izračuna po formuli iz poglavja dializa ledvic zgoraj.

Primeri nekaterih najbolj pogosto uporabljenih koncentracij pri pljučni arterijski bolezni so navedeni spodaj.

Hitrost infundiranja za koncentracijo 5.000 nanogramov/ml:

Koncentracija = 5.000 nanogramov epoprostenola/ml										
Odmerek (nanogramov/kg/min)	Telesna masa (kg)									
	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
2				1,0	1,2	1,4	1,7	1,9	2,2	2,4
4		1,0	1,4	1,9	2,4	2,9	3,4	3,8	4,3	4,8
6		1,4	2,2	2,9	3,6	4,3	5,0	5,8	6,5	7,2
8	1,0	1,9	2,9	3,8	4,8	5,8	6,7	7,7	8,6	9,6
10	1,2	2,4	3,6	4,8	6,0	7,2	8,4	9,6	10,8	12,0
12	1,4	2,9	4,3	5,8	7,2	8,6	10,1	11,5	13,0	14,4
14	1,7	3,4	5,0	6,7	8,4	10,1	11,8	13,4	15,1	16,8
16	1,9	3,8	5,8	7,7	9,6	11,5	13,4	15,4	17,3	19,2
	Hitrosti pretoka ml/h									

Hitrosti infundiranja za koncentracijo 15.000 nanogramov/ml:

Koncentracija = 15.000 nanogramov epoprostenola/ml								
Odmerek (nanogramov/kg/min)	Telesna masa (kg)							
	30	40	50	60	70	80	90	100
4				1,0	1,1	1,3	1,4	1,6
6		1,0	1,2	1,4	1,7	1,9	2,2	2,4
8	1,0	1,3	1,6	1,9	2,2	2,6	2,9	3,2
10	1,2	1,6	2,0	2,4	2,8	3,2	3,6	4,0
12	1,4	1,9	2,4	2,9	3,4	3,8	4,3	4,8
14	1,7	2,2	2,8	3,4	3,9	4,5	5,0	5,6
16	1,9	2,6	3,2	3,8	4,5	5,1	5,8	6,4
	Hitrosti pretoka v ml/h							

Višje hitrosti infundiranja in posledično bolj koncentrirane raztopine bi lahko bile potrebne pri dolgotrajnem dajanju epoprostenola.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Lek farmacevtska družba d.d., Verovškova 57, 1526 Ljubljana, Slovenija

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/10/00559/001-014

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 19.11.2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

08.05.2015