

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Ventavis 10 mikrogramů/ml roztok k rozprašování
Ventavis 20 mikrogramů/ml roztok k rozprašování

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Ventavis 10 mikrogramů/ml roztok k rozprašování

1 ml roztoku obsahuje iloprostum 10 mikrogramů (ve formě iloprostum trometamolum).
Jedna ampulka s 1 ml roztoku obsahuje iloprostum 10 mikrogramů.
Jedna ampulka s 2 ml roztoku obsahuje iloprostum 20 mikrogramů.

Ventavis 20 mikrogramů/ml roztok k rozprašování

1 ml roztoku obsahuje iloprostum 20 mikrogramů (ve formě iloprostum trometamolum).
Jedna ampulka s 1 ml roztoku obsahuje iloprostum 20 mikrogramů.

Pomocná látka se známým účinkem

- Ventavis 10 mikrogramů/ml:
Jeden ml obsahuje 0,81 mg 96 % ethanolu (odpovídá 0,75 mg ethanolu).
- Ventavis 20 mikrogramů/ml:
Jeden ml obsahuje 1,62 mg 96 % ethanolu (odpovídá 1,50 mg ethanolu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Roztok k rozprašování.

Ventavis 10 mikrogramů/ml roztok k rozprašování

Čirý, bezbarvý roztok.

Ventavis 20 mikrogramů/ml roztok k rozprašování

Čirý, bezbarvý až mírně nažloutlý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba dospělých pacientů s primární plicní hypertenzí klasifikovanou jako funkční stupeň III podle NYHA, ke zlepšení kapacity a symptomů během tělesné námahy.

4.2 Dávkování a způsob podání

| Léčivý přípravek | Je třeba použít vhodné inhalační zařízení (rozprašovač) | | |
|---------------------------|---|-----------|-----------|
| Ventavis 10 mikrogramů/ml | Breelib | I-Neb AAD | Venta-Neb |
| Ventavis 20 mikrogramů/ml | Breelib | I-Neb AAD | |

Léčbu Ventavísem má zahajovat a sledovat pouze lékař se zkušenostmi s léčbou plicní hypertenze.

Dávkování

Dávka na jedno inhalační podání

Při zahájení léčby přípravkem Ventavis má být první inhalovaná dávka 2,5 mikrogramů iloprostu podaná pomocí náustku rozprašovače. V případě dobré snášenlivosti by se dávka měla zvýšit na 5 mikrogramů iloprostu a tato dávka by se měla udržovat. V případě špatné snášenlivosti dávky 5 mikrogramů dávka má být snížena na 2,5 mikrogramů iloprostu.

Denní dávka

Dávka k inhalačnímu podání by měla být aplikována 6 až 9krát denně podle individuální potřeby a snášenlivosti.

Trvání léčby

Trvání léčby závisí na klinickém stavu a rozhodnutí o trvání léčby přísluší lékaři. Pokud by došlo ke zhoršení stavu pacienta na této léčbě, je třeba zvážit intravenózní terapii prostacyklinem.

Zvláštní populace

Porucha funkce jater

Eliminace iloprostu je u pacientů s poruchou funkce jater snížena (viz bod 5.2).

Aby během dne nedošlo k nežádoucí kumulaci léčiva, musí být léčba těchto pacientů během počáteční titrace dávky prováděna se zvláštní opatrností. Úvodem mají být podávány dávky 2,5 mikrogramů iloprostu ve formě přípravku Ventavis 10 mikrogramů/ml v intervalu 3-4 hodin (což odpovídá aplikaci maximálně 6krát denně). Později mohou být intervaly opatrně zkráceny podle individuální snášenlivosti. Pokud je indikována dávka až 5 mikrogramů iloprostu, je zpočátku nutné opět dodržet interval 3-4 hodin a intervaly zkracovat podle individuální snášenlivosti. Kumulace iloprostu po několikadenním podávání není pravděpodobná díky nočním přestávkám v aplikaci přípravku.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s clearance kreatininu >30 ml/min (stanovenou podle sérového kreatininu s použitím vzorce podle Cockrofta a Gaulta) není nutná žádná úprava dávek. Pacienti s clearance kreatininu ≤30 ml/min nebyli v klinických studiích hodnoceni. Data získaná při intravenózním podávání iloprostu ukazují, že u pacientů se selháním ledvin vyžadujícím dialýzu je eliminace snížena. Proto je nutno použít stejná dávkovací doporučení jako u pacientů s poruchou funkce jater (viz výše).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Ventavis u dětí ve věku do 18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje z kontrolovaných klinických studií.

Způsob podání

Ventavis je určen k inhalačnímu podání ve formě rozprašovaného roztoku.

Pro minimalizaci náhodné expozice je doporučeno udržovat místnost dobře větranou.

Hotový přípravek Ventavis roztok k rozprašování se podává pomocí vhodného inhalačního zařízení (rozprašovače) (viz níže a bod 6.6).

Pacienti stabilizovaní pomocí jednoho rozprašovače nemají přejít na jiný rozprašovač bez dohledu ošetřujícího lékaře, jelikož bylo prokázáno, že různé rozprašovače produkují aerosol s mírně odlišnými fyzikálními vlastnostmi a aplikace roztoku může být rychlejší (viz bod 5.2).

- **Breelib**

Breelib je malý, ruční, baterií napájený, dechem aktivovaný systém, využívající technologii vibrujícího síta

Ventavis 10 mikrogramů/ml (ampulka 1 ml) a Ventavis 20 mikrogramů/ml roztok k rozprašování

Dávka v náustku roprašovače Breelib je 2,5 mikrogramů přípravku Ventavis 10 mikrogramů/ml roztok k rozprašování (ampulka 1 ml) a 5 mikrogramů přípravku Ventavis 20 mikrogramů/ml roztok k rozprašování.

Při zahájení léčby přípravkem Ventavis nebo pokud pacient přechází z jiného inhalačního zařízení, je třeba provést první inhalaci s 1ml ampulkou přípravku Ventavis 10 mikrogramů/ml (viz bod 4.4). Jestliže pacient inhalaci přípravku Ventavis 10 mikrogramů/ml dobře snáší, je třeba dávku zvýšit použitím přípravku Ventavis 20 mikrogramů/ml. Tuto dávku je třeba udržovat. Pokud pacient přípravek Ventavis 20 mikrogramů/ml netoleruje, je třeba dávku snížit použitím 1ml ampulky přípravku Ventavis 10 mikrogramů/ml (viz bod 4.4).

Délka jednoho inhalačního podání rozprašovačem Breelib je přibližně 3 minuty, což je způsobeno vyšší rychlostí dodání přípravku rozprašovačem Breelib ve srovnání s jinými rozprašovači.

Pacienti zahajující léčbu přípravkem Ventavis nebo pacienti, kteří mění jiné rozprašovací zařízení na Breelib, mají být pečlivě sledováni ošetřujícím lékařem, aby bylo zajištěno, že dávka a rychlost inhalace jsou dobře tolerovány.

Při použití rozprašovače Breelib se řiďte návodem k použití, jenž je přiložen k inhalačnímu zařízení. Medikační komůrku naplňte přípravkem Ventavis těsně před použitím.

- **I-Neb AAD**

Systém I-Neb AAD je přenosný, ruční rozprašovací systém využívající technologii vibrujícího síta. Tento systém vytváří kapénky pomocí ultrazvuku, který nutí roztok procházet sítem. Bylo prokázáno, že rozprašovač I-Neb AAD je vhodný pro podání roztoku k rozprašování Ventavis 10 mikrogramů/ml (ampulka 1 ml) i 20 mikrogramů/ml. Hmotnostní střední aerodynamický průměr kapénky aerosolu (MMAD) měřený pomocí rozprašovacího systému I-Neb vybaveného řídicím diskem 10 byl u roztoků k rozprašování Ventavis 20 mikrogramů/ml (zlatá barva) a Ventavis 10 mikrogramů/ml (fialová barva) podobný (tedy kolem 2 mikrometrů), ale dodání bylo rychlejší při použití přípravku Ventavis 20 mikrogramů/ml.

Dávka podaná pomocí systému I-Neb AAD je řízena medikační komůrkou ve spojení s řídicím diskem. Každá medikační komůrka má odlišné barevné kódy a pro každou medikační komůrku je určen řídicí disk s odpovídajícím barevným kódem.

Ventavis 10 mikrogramů/ml roztok k rozprašování (ampulka 1 ml)

Při zahájení léčby přípravkem Ventavis při použití I-Neb systému má být první inhalovaná dávka 2,5 mikrogramu iloprostu podaná v náustku rozprašovače použitím 1ml ampulky přípravku Ventavis 10 mikrogramů/ml. Jestliže pacient tuto dávku dobře snáší, je třeba dávkování zvýšit na 5,0 mikrogramů iloprostu použitím 1ml ampulky přípravku Ventavis 10 mikrogramů/ml a tuto dávku pak udržovat. Pokud pacient dávku 5 mikrogramů netoleruje, je třeba ji snížit na 2,5 mikrogramu iloprostu.

Tento rozprašovač sleduje způsob dýchání proto, aby stanovil impulsní dobu aerosolu požadovanou k podání předem stanovené dávky 2,5 nebo 5 mikrogramů iloprostu.

Pro dávku 2,5 mikrogramů přípravku Ventavis 10 mikrogramů/ml se používá medikační komůrka s červenou západkou společně s červeným řídicím diskem.

Pro dávku 5 mikrogramů přípravku Ventavis 10 mikrogramů/ml se používá medikační komůrka s fialovou západkou společně s fialovým řídicím diskem.

Při každém inhalačním podání pomocí systému I-Neb AAD se obsah jedné 1ml ampulky přípravku Ventavis 10 mikrogramů/ml, která je označena dvěma barevnými prstenci (bílý – žlutý) přemístí těsně před použitím do medikační komůrky.

| Léčivý přípravek | Barva prstenců na ampulce | Dávka | I-Neb AAD | | Odhadovaný čas inhalace |
|-------------------|-----------------------------------|--------|---------------------------|-------------|-------------------------|
| | | | Západka medikační komůrky | Řídicí disk | |
| Ventavis 10 µg/ml | 1ml ampulka bílý–žlutý prsteneček | 2,5 µg | červená | červený | 3,2 min |
| | | 5 µg | fialová | fialový | 6,5 min |

Ventavis 20 mikrogramů/ml roztok k rozprašování

Přechod na používání přípravku Ventavis 20 mikrogramů/ml je vhodné zvažovat pouze u pacientů, kterým je podávána udržovací dávka 5 mikrogramů a u nichž byl opakovaně zaznamenán prodloužený čas inhalace s přípravkem Ventavis 10 mikrogramů/ml, který by mohl vést k neúplné inhalaci.

Při přechodu z přípravku Ventavis 10 mikrogramů/ml na přípravek Ventavis 20 mikrogramů/ml je nutný pečlivý dohled ošetřujícího lékaře, aby bylo možno kontrolovat akutní toleranci související s vyšší rychlostí podávání iloprostu ve dvojnásobné koncentraci.

Tento rozprašovač sleduje způsob dýchání proto, aby stanovil impulsní dobu aerosolu požadovanou k podání předem stanovené dávky 5 mikrogramů iloprostu.

Pro dávku 5 mikrogramů přípravku Ventavis 20 mikrogramů/ml se používá medikační komůrka se zlatou západkou společně se zlatým řídicím diskem.

Při každém inhalačním podání pomocí systému I-Neb AAD se obsah jedné 1ml ampulky přípravku Ventavis 20 mikrogramů/ml, která je označena dvěma barevnými prstenci (žlutý - červený) přemístí těsně před použitím do medikační komůrky.

| Léčivý přípravek | Barva prstenců na ampulce | Dávka | I-Neb AAD | |
|-------------------|--------------------------------------|-------|---------------------------|-------------|
| | | | Západka medikační komůrky | Řídicí disk |
| Ventavis 20 µg/ml | 1ml ampulka žlutý-červený prsteneček | 5 µg | zlatá | zlatý |

• **Venta-Neb**

Pro podání přípravku Ventavis 10 mikrogramů/ml roztok k rozprašování (ampulka 2 ml) se ukázal jako vhodný rozprašovač Venta-Neb, přenosný ultrazvukový rozprašovač napájený baterií. MMAD kapének aerosolu byl naměřen 2,6 mikrometrů.

Při zahájení léčby přípravkem Ventavis při použití zařízení Venta-Neb má být první inhalovaná dávka 2,5 mikrogramu iloprostu podaná v náustku rozprašovače použitím 2ml ampulky přípravku Ventavis 10 mikrogramů/ml. Jestliže pacient tuto dávku dobře snáší, je třeba dávkování zvýšit na

5,0 mikrogramů iloprostu použitím 2ml ampulky přípravku Ventavis 10 mikrogramů/ml a tuto dávku pak udržovat. Pokud pacient dávku 5 mikrogramů netoleruje, je třeba ji snížit na 2,5 mikrogramu iloprostu.

Při každém inhalačním podáním pomocí zařízení Venta-Neb se obsah jedné 2ml ampulky přípravku Ventavis 10 mikrogramů/ml, která je označená dvěma barevnými prstenci (bílý - růžový) přemístí do medikační komůrky.

Lze použít dva programy:

P1 Program 1: 5 mikrogramů léčivé látky v náustku, 25 inhalačních cyklů.

P2 Program 2: 2,5 mikrogramů léčivé látky v náustku, 10 inhalačních cyklů.

Volbu předvoleného programu provádí lékař.

Venta-Neb vyzve pacienta k inhalaci optickým a akustickým signálem, který se po podání předem nastavené dávky zastaví.

Pro dosažení optimální velikosti kapénky při podávání přípravku Ventavis 10 mikrogramů/ml roztok k rozprašování je třeba používat zelenou usměrňovací destičku. Podrobné informace naleznete v návodu k použití rozprašovače Venta-Neb.

| Léčivý přípravek | Barva prstenců na ampulce | Dávka iloprostu v náustku | Odhadovaný čas inhalace |
|----------------------|---------------------------|---------------------------|-------------------------|
| Ventavis 10 µg/ml | 2ml ampulka | 2,5 µg | 4 min |
| | bílý-růžový prsteneček | 5 µg | 8 min |

Další rozprašovací systémy

Účinnost a snášenlivost inhalovaného iloprostu při podávání pomocí jiných rozprašovacích systémů, které propůjčují roztoku iloprostu odlišné rozprašovací vlastnosti, nebyla stanovena.

4.3 Kontraindikace

- Hypersensitivita na léčivou látku nebo na kteroukoliv pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Stav, kde by účinky Ventavisu na trombocyty mohly zvýšit riziko krvácení (např. aktivní peptické vředy, trauma, intrakraniální hemoragie).
- Těžká ischemická choroba srdeční nebo nestabilní angina pectoris.
- Infarkt myokardu během posledních 6 měsíců.
- Dekompenzované srdeční selhávání bez adekvátního lékařského dohledu.
- Těžké arytmie.
- Cerebrovaskulární příhody (např. transienční ischemická ataka, cévní mozková příhoda) během posledních 3 měsíců.
- Plicní hypertenze při venózním okluzivním onemocnění.
- Kongenitální nebo získané defekty chlopní s klinicky významnou poruchou srdeční funkce bez vztahu k plicní hypertenzi.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Použití Ventavisu není doporučováno u pacientů s nestabilní plicní hypertenzí, s pokročilým pravostranným srdečním selháváním. V případě zhoršení pravostranného srdečního selhávání by mělo být zváženo převedení na jiný přípravek.

Hypotenze

Na začátku léčby Ventavísem je třeba zkontrolovat krevní tlak. Opatrnost je nutná u pacientů s nízkým systérovým krevním tlakem a u pacientů s posturální hypotenzí nebo u pacientů, kteří užívají léčivé přípravky snižující krevní tlak, aby nedošlo k další hypotenzii. Léčba Ventavísem by se neměla zahajovat u pacientů se systolickým krevním tlakem nižším než 85 mmHg.

Lékař si musí dát pozor na přítomnost souběžných stavů nebo souběžně užívaných léčivých přípravků, které by mohly zvýšit riziko hypotenze a synkopy (viz bod 4.5).

Synkopa

Plicní vasodilatační efekt inhalovaného iloprostu má krátké trvání (jednu až dvě hodiny). Častým příznakem samotného onemocnění je synkopa, která se může objevit i v průběhu léčby. Pacienti, u kterých došlo k synkopě v souvislosti s plicní hypertenzí, by se měli vyvarovat jakékoliv nadměrné námahy, například během tělesného cvičení. Před tělesnou námahou může být vhodné přistoupit k inhalaci. Zvýšený výskyt synkopy může být výrazem přestávek v terapii, nedostatečné účinnosti a/nebo zhoršení onemocnění. Je třeba zvážit úpravu a/nebo změnu terapie (viz bod 4.8).

Pacienti s onemocněním respiračního traktu

Inhalace Ventavísu může znamenat riziko vyvolání bronchospasmu, zejména u pacientů s bronchiální hyperreaktivitou (viz bod 4.8). Kromě toho, u pacientů se souběžnou chronickou obstruktivní plicní chorobou (CHOPN) a těžkým astmatem nebyl přínos léčby Ventavísem stanoven. Pacienti se souběžnou akutní plicní infekcí, CHOPN a těžkým astmatem musí být pečlivě sledováni.

Pokud se u pacientů s plicní hypertenzí během inhalačního podávání iloprostu objeví známky plicního edému, je třeba uvažovat o přítomnosti asociované plicní veno-okluzivní choroby. Léčbu je třeba ukončit.

Plicní veno-okluzivní choroba

Plicní vazodilatancia mohou výrazně zhoršit kardiovaskulární stav pacientů s veno-okluzivní chorobou. Pokud se objeví známky plicního edému, je třeba uvažovat o možné přítomnosti asociované plicní veno-okluzivní choroby a léčba Ventavísem by měla být přerušena.

Přerušování léčby

V případě přerušování léčby Ventavísem není riziko zpětného efektu formálně vyloučeno. Pokud je inhalační terapie iloprostem ukončena, je nutné pečlivě sledovat stav pacienta a u kriticky nemocných je třeba zvážit alternativní léčbu.

Porucha funkce ledvin nebo jater

Data získaná při intravenózním podání iloprostu ukazují, že je u pacientů s poruchou funkce jater a u pacientů s renálním selháním vyžadujícím dialýzu snižena eliminace (viz bod 5.2). Doporučuje se opatrná úvodní titrace dávky v intervalech 3-4 hodiny (viz bod 4.2).

Hladiny glukózy v séru

Prolongované perorální podávání iloprost-klatrátu psům po dobu až jednoho roku bylo provázeno lehkým zvýšením hladin glukózy v séru nalačno. Nelze vyloučit, že prolongovaná terapie Ventavísem by mohla mít obdobné účinky také u lidí.

Nežádoucí expozice přípravku Ventavis

K zabránění náhodné expozici se doporučuje používat Ventavis v rozprašovačích s inhalačním spouštěcím systémem (jako je Breelib nebo I-Neb) a udržovat místnost dobře větranou. Novorozenci, malé děti a těhotné ženy by neměli být vystaveni Ventavisu ve vzduchu v místnosti, kde se inhaluje.

Kontakt s kůží a očima, polknutí

Ventavis roztok k rozprašování by se neměl dostat do styku s kůží a s očima a pacient by se měl vyvarovat polknutí přípravku ústy. Při inhalaci se nesmí používat obličejová maska a musí se použít pouze náustek.

Ventavis obsahuje ethanol

Tento léčivý přípravek obsahuje malé množství ethanolu (alkoholu), méně než 100 mg v dávce.

Přechod na rozprašovač Breelib

O používání rozprašovače Breelib jsou k dispozici pouze omezené údaje. U pacientů, kteří přecházejí z jiného zařízení na rozprašovač Breelib, je třeba, aby jejich první inhalace proběhla s přípravkem Ventavis 10 mikrogramů/ml (ampulka 1 ml), čímž bude dodáno 2,5 mikrogramu iloprostu v náustku, a to za pečlivého sledování lékařem, aby bylo zajištěno, že pacient rychlejší inhalaci při použití zařízení Breelib dobře snáší. První dávku 2,5 mikrogramu je třeba provést i tehdy, když byl pacient již stabilizován na dávce 5 mikrogramů inhalované pomocí jiného zařízení (viz bod 4.2).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Iloprost může zesilovat účinek vasodilatačních a antihypertenzních přípravků a tedy podpořit riziko hypotenze (viz bod 4.4). Opatrnosti je třeba v případě současného podávání přípravku Ventavis s dalšími antihypertenzivy nebo vazodilatancií, protože může být nutná úprava dávkování.

Jelikož iloprost inhibuje funkci trombocytů, jeho použití s následujícími látkami může zesílit iloprostem zprostředkovanou inhibici funkce trombocytů, a tímto zvýšit riziko krvácení:

- s antikoagulancii, jako jsou
 - heparin,
 - perorální antikoagulancia (buď kumarinového typu nebo přímá)
- nebo s jinými antiagregačními léčivy, jako je
 - kyselina acetylosalicylová,
 - nesteroidní antiflogistika,
 - neselektivní inhibitory fosfodiesterázy, jako pentoxifylin,
 - selektivní inhibitory fosfodiesterázy 3 (PDE3), jako cilostazol nebo anagrelid,
 - tiklopidin,
 - klopidogrel,
 - antagonisté glykoproteinu IIb/IIIa, jako
 - abciximab,
 - eptifibatid,
 - tirofiban,
 - defibrotid.

Pacienty, kteří užívají antikoagulancia nebo jiné inhibitory agregace trombocytů, je doporučeno pečlivě sledovat podle obvyklé lékařské praxe.

Intravenózní infuze iloprostu nemá u pacientů žádný efekt na farmakokinetiku mnohočetných perorálních dávek digoxinu ani na farmakokinetiku současně podávaného aktivátoru tkáňového plasminogenu (t-PA).

Přestože klinické studie s tímto cílem nebyly provedeny, *in vitro* výzkumy inhibičního potenciálu iloprostu na aktivitu enzymů cytochromu P450 prokázaly, že se neočekává žádná relevantní inhibice metabolismu léčiv prostřednictvím uvedených enzymů navozená iloprostem.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku mají během léčby přípravkem Ventavis používat účinná antikoncepční opatření.

Těhotenství

Ženy s plicní hypertenzí (PH) musí předcházet otěhotnění, protože těhotenství může vést k život ohrožující exacerbaci onemocnění.

Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Údaje o používání iloprostu u těhotných žen jsou omezené. Dojde-li k otěhotnění, s přihlédnutím k možnému přínosu pro matku, lze zvážit použití Ventavisu v těhotenství pouze po pečlivém zhodnocení přínosu a rizika u těhotných žen, které se rozhodnou v těhotenství pokračovat i přes známé riziko plicní hypertenze během těhotenství.

Kojení

Není známo, zda se iloprost/metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. U potkanů byly pozorovány velmi nízké hladiny iloprostu vyloučené do mléka (viz bod 5.3). Vzhledem k tomu, že není možné vyloučit potenciaální riziko pro kojene dítě, doporučuje se během léčby přípravkem Ventavis nekojit.

Fertilita

Studie na zvířatech neprokázaly škodlivý účinek iloprostu na fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Ventavis má výrazný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje u pacientů s příznaky hypotenze, jako jsou závratě.

Během úvodní fáze léčby je potřeba zachovat opatrnost, dokud nebudou zjištěny případné účinky na individuálního pacienta.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Kromě lokálních účinků vyplývajících ze způsobu podávání iloprostu inhalací, jako je kašel, jsou nežádoucí účinky iloprostu dány farmakologickými vlastnostmi prostacyklinů.

Nejčastější nežádoucí účinky ($\geq 20\%$) pozorované v klinických studiích zahrnují vazodilataci (včetně hypotenze), bolest hlavy a kašel. Nejzávažnějšími nežádoucími účinky byly hypotenze, případy krvácení a bronchospasmus.

Tabulkově uspořádaný seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky uvedené níže jsou založeny na shromážděných údajích z klinických studií fáze II a III a zahrnují 131 pacientů používajících tento léčivý přípravek a na údajích z postmarketinkových

sledování. Frekvence nežádoucích účinků je definována jako: velmi časté ($\geq 1/10$) a časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$). Nežádoucí účinky, které byly identifikovány až během postmarketingového sledování a pro které nelze frekvenci z klinických údajů určit, jsou uvedeny jako: „Frekvence není známa“.

V každé skupině udávaných frekvencí jsou nežádoucí účinky uváděné s klesající závažností.

| Třída orgánových systémů (MedDRA) | Velmi časté ($\geq 1/10$) | Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) | Není známo (z dostupných údajů nelze určit) |
|---|--|--|--|
| Poruchy krve a lymfatického systému | Krvácivé příhody* [§] | | Trombocytopenie |
| Poruchy imunitního systému | | | Hypersenzitivita |
| Poruchy nervového systému | Bolesti hlavy | Závratě | |
| Srdeční poruchy | | Tachykardie Palpitace | |
| Cévní poruchy | Vazodilatace Zrudnutí | Synkopa [§] (viz bod 4.4) Hypotenze* | |
| Respirační, hrudní a mediastinální poruchy | Diskomfort na hrudi/bolest na hrudi Kašel | Dyspnoe Faryngolaryngeální bolest Podráždění hrdla | Bronchospasmus* (viz bod 4.4) / Sípavé dýchání |
| Gastrointestinální poruchy | Nauzea | Průjem Zvracení Podráždění úst a jazyka včetně bolesti | Dysgeusie |
| Poruchy kůže a podkožní tkáně | | Vyrážka | |
| Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně | Bolest čelisti/trizmus | | |
| Celkové poruchy a reakce v místě aplikace | Periferní edém [§] | | |

* Byly hlášeny život ohrožující a/nebo fatální případy.

§ viz bod „Popis vybraných nežádoucích účinků“

Popis vybraných nežádoucích účinků

Podle očekávání byly krvácivé příhody (většinou epistaxe a hemoptýza) velmi časté u této skupiny pacientů, s vysokým podílem pacientů, kteří souběžně užívali antikoagulantia. Riziko krvácení může být u pacientů zvýšeno, pokud jsou potenciální inhibitory agregace trombocytů nebo antikoagulantia podávány souběžně (viz bod 4.5). Fatální případy zahrnovaly cerebrální a intrakraniální krvácení.

Synkopa je častým projevem základního onemocnění, ale může také souviset s terapií. Častější výskyt synkopy může souviset se zhoršením onemocnění nebo s nedostatečnou účinností přípravku. (viz bod 4.4).

V klinických studiích byl hlášen periferní edém u 12,2 % pacientů na iloprostu a u 16,2 % pacientů používajících placebo. Periferní otoky jsou velmi častým příznakem nemoci samotné, mohou však také souviset s léčbou. Výskyt periferních otoků může souviset se zhoršením onemocnění nebo s nedostatečnou účinností přípravku.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Symptomy

Byly hlášeny případy předávkování. Příznaky předávkování souvisejí převážně s vazodilatačním účinkem iloprostu. Často pozorované příznaky po předávkování jsou závratě, bolesti hlavy, zrudnutí, nauzea, bolesti čelisti nebo bolesti zad. Může se také vyskytnout hypotenze, zvýšení krevního tlaku, bradykardie nebo tachykardie, zvracení, průjem a bolest končetin.

Léčba/postup

Specifické antidotum není známo. Doporučuje se přerušit inhalaci, sledování pacienta a symptomatická terapie.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antitrombotika, antiagregancia kromě heparinu, ATC kód: B01AC11

Iloprost, léčivá látka obsažená v přípravku Ventavis, je syntetickým analogem prostacyklinu.

Následující farmakologické účinky byly zjištěny *in vitro*:

- Inhibice agregace, adheze trombocytů a inhibice uvolňovací reakce.
- Dilatace arteriol a venul.
- Zvýšení kapilární denzity a redukce zvýšené vaskulární permeability vyvolané mediátory jako jsou serotonin nebo histamin v mikrocirkulaci.
- Stimulace endogenního fibrinolytického potenciálu.

Farmakologické účinky po inhalaci Ventavisu jsou:

Přímá vasodilatace plicního arteriálního řečiště s následným výrazným zlepšením plicního arteriálního tlaku, plicní vaskulární rezistence a srdečního výdeje, stejně jako smíšené venózní saturace kyslíkem.

V malé, randomizované, 12-ti týdenní, dvojitě zaslepené studii kontrolované placebem (STEP studie) 34 pacientů léčených 125 mg bosentanu 2x denně po dobu alespoň 16 týdnů, kteří byli před zařazením do studie ve stabilním hemodynamickém stavu, tolerovalo přidání inhalačního iloprostu v koncentraci 10 mikrogramů/ml (až do 5 mikrogramů 6 až 9 krát za den během doby bdění). Průměrná denní inhalovaná dávka byla 27 mikrogramů a průměrný počet inhalací za den byl 5,6. Akutní nežádoucí účinky u pacientů, kteří se léčili souběžně bosentanem a iloprostem, byly konzistentní s těmi, jaké byly pozorovány ve větší studii fáze 3 s pacienty, kteří se léčili pouze iloprostem. Nelze vytvořit

spolehlivý závěr ohledně účinnosti tohoto spojení, neboť velikost vzorku byla omezená a studie trvala krátce.

Údaje z klinických studií, které by přímo porovnály bezprostřední hemodynamickou odpověď po intravenózní a inhalační aplikaci iloprostu pacientům, nejsou k dispozici. Pozorované hemodynamické parametry bezprostřední odpovědi plicních cév naznačují převahu účinku inhalační léčby. Plicní vasodilatační efekt jedné inhalace klesá během jedné až dvou hodin.

Prediktivní hodnota těchto údajů o bezprostředním hemodynamickém účinku má však svá omezení, neboť nekoreluje ve všech případech s dlouhodobým přínosem inhalační léčby iloprostem.

Účinnost u dospělých pacientů s plicní hypertenzí

U 203 dospělých pacientů se stabilní plicní hypertenzí byla provedena randomizovaná, dvojitě slepá, multicentrická, placebem kontrolovaná studie III fáze (inhalační iloprost v koncentraci 10 mikrogramů/ml: N=101; placebo: n=102), (studie RRA02997). Inhalační iloprost (nebo placebo) byl přidán ke stávající terapii pacienta, která mohla zahrnovat kombinaci antikoagulancií, vazodilatátorů (např. blokátorů kalciových kanálů), diuretik, kyslíku a digitalisu, nikoliv však PGI₂ (prostacykliny nebo jejich analoga). U 108 zařazených pacientů byla diagnostikována primární plicní hypertenze, u 95 nemocných sekundární plicní hypertenze, z toho byla u 56 pacientů spojená s chronickou tromboembolickou chorobou, u 34 s onemocněním pojivové tkáně (včetně CREST a sklerodermie) a u 4 nemocných se jednalo o plicní hypertenzi vyvolanou léčivým přípravkem k potlačení chuti k jídlu. Výsledky úvodního šestiminutového testu chůze svědčily pro střední omezení fyzické výkonnosti: ve skupině pacientů na iloprostu byly průměrné hodnoty 332 metrů (střední hodnota: 340 metrů) a ve skupině pacientů na placebo byly průměrné hodnoty 315 metrů (střední hodnota: 321 metrů). Ve skupině pacientů na iloprostu byla střední denní inhalovaná dávka 30 mikrogramů (s rozpětím 12,5 až 45 mikrogramů/den). Primárním cílovým parametrem účinnosti definovaným pro tuto studii bylo kombinované kritérium odpovědi na léčbu sestávající ze zlepšení fyzické výkonnosti (šestiminutový test chůze) ve 12. týdnu o nejméně 10% vůči výchozí hodnotě a zlepšení nejméně o jeden stupeň NYHA ve 12. týdnu oproti výchozímu stavu a žádné zhoršení plicní hypertenze nebo úmrtí před 12. týdnem. Počet respondérů ve skupině na iloprostu byl 16,8 % (17/101) a 4,9 % (5/102) ve skupině na placebo (p=0,007).

Ve skupině pacientů na iloprostu byla průměrná změna výsledků šestiminutového testu chůze nárůst o 22 metrů oproti výchozímu stavu po 12 týdnech léčby (-3,3 metry ve skupině na placebo, žádná korekce dat s ohledem na úmrtí nebo chybějící hodnoty).

Ve skupině na iloprostu byl stupeň NYHA zlepšen u 26 % pacientů (placebo 15 %) (p = 0,032), nezměněn u 67,7 % pacientů (placebo 76 %) a zhoršen u 6,3% pacientů (placebo 9 %). Invazivní hemodynamické parametry byly hodnoceny při výchozím stavu a po 12 týdnech léčby.

Analýza podskupin prokázala, že u podskupiny pacientů se sekundární plicní hypertenzí nebyl ve výsledcích šestiminutového testu chůze prokazatelný žádný efekt léčby oproti placebo.

V podskupině 49 pacientů s primární plicní hypertenzí, kteří byli léčeni inhalačním iloprostem po dobu 12 týdnů, byl zjištěn průměrný nárůst výsledků šestiminutového testu chůze o 44,7 metrů vůči výchozí průměrné hodnotě 329 metrů, zatímco v placebové skupině 46 pacientů byla změna - 7,4 metrů vůči výchozí průměrné hodnotě 324 metrů (žádná korekce dat s ohledem na úmrtí nebo chybějící hodnoty).

Pediatrická populace

U dětí s plicní hypertenzí nebyly žádné studie s Ventavisem provedeny.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Při inhalačním podání iloprostu v koncentraci 10 mikrogramů/ml pacientům s plicní hypertenzí nebo zdravým dobrovolníkům (s dávkou 5 mikrogramů iloprostu v náustku: doba inhalace mezi 4,6-10,6 minutami) byly na konci inhalace zaznamenány průměrné vrcholové koncentrace v séru v hodnotě přibližně 100 až 200 pikogramů/ml. Tyto hodnoty koncentrace klesají s poločasem přibližně mezi 5 a 25 minutami. Během 30 minut až 2 hodin po ukončení inhalace není již iloprost v centrálním kompartmentu detekovatelný (limit pro kvantifikaci 25 pikogramů/ml).

Distribuce

Studie po inhalačním podání nebyly provedeny.

Po intravenózní infuzi je u zdravých subjektů patrný rovnovážný distribuční objem 0,6 až 0,8 l/kg. Celková vazba iloprostu na plazmatické bílkoviny je nezávislá na koncentraci v rozsahu 30-3000 pikogramů/ml a dosahuje přibližně 60 %, z čehož 75 % představuje vazba na albumin.

Biotransformace

Studie zkoumající metabolismus iloprostu po inhalačním podání přípravku Ventavis nebyly provedeny.

Po intravenózním podání je iloprost metabolizován cestou β -oxidace postranního karboxylového řetězce. K eliminaci látky v nezměněné podobě nedochází. Hlavním metabolitem je tetranor-iloprost, který se nachází v moči ve volné a konjugované formě. Tetranor-iloprost je farmakologicky inaktivní, jak bylo prokázáno v experimentech na zvířatech. Výsledky *in vitro* studií zjistily, že metabolismus závislý na CYP 450 hraje v biotransformaci iloprostu pouze malou roli. Další výsledky *in vitro* studií naznačují, že metabolismus iloprostu v plicích po intravenózním i inhalačním podání je podobný.

Eliminace

Studie po inhalačním podání nebyly provedeny.

U osob s normální funkcí ledvin i jater je rozložení iloprostu po intravenózní infuzi charakterizováno ve většině případů dvoufázovým profilem s průměrnými poločasy mezi 3 až 5 minutami a 15 až 30 minutami. Celková clearance iloprostu je okolo 20 ml/kg/min, což naznačuje extrahepatální podíl na metabolismu iloprostu.

U zdravých subjektů byla provedena studie hmotnostní bilance s ^3H -iloprostem. Po intravenózní infuzi je obnova celkové radioaktivity 81 % a obnova v moči je 68 % a ve stolici 12%. Metabolity se eliminují z plazmy a moči ve dvou fázích s poločasy přibližně 2 a 5 hodin pro plazmu a 2 a 18 hodin pro moč.

Farmakokinetika po používání pomocí rozdílných rozprašovačů

Rozprašovač Breelib:

Farmakokinetika iloprostu byla zkoumána v randomizované, zkřížené studii s 27 pacienty, stabilními na přípravku Ventavis 10 mikrogramů/ml inhalovaným pomocí zařízení I-Neb, po inhalování jednotlivé dávky 2,5 nebo 5 mikrogramů iloprostu pomocí systému Breelib nebo I-Neb AAD. Po inhalaci těchto dávek pomocí systému Breelib vzrostly hodnoty maximální koncentrace v plazmě (C_{\max}) a systémové expozice ($\text{AUC} [0-t_{\text{last}}]$) v závislosti na dávce.

Hodnoty C_{\max} a $\text{AUC} (0-t_{\text{last}})$ po inhalaci 5 mikrogramů iloprostu podaného ve formě přípravku Ventavis 20 mikrogramů/ml s použitím systému Breelib byly ve srovnání s inhalací téže dávky

přípravku Ventavis 10 mikrogramů/ml a za použití systému I-Neb AAD o 77 % a 42 % vyšší (v uvedeném pořadí). Hodnoty C_{max} a AUC (0– t_{last}) pro iloprost po inhalaci pomocí systému Breelib však byly stále v rozmezí hodnot pozorovaných u přípravku Ventavis 10 mikrogramů/ml při použití jiných inhalátorů v dalších klinických hodnoceních.

Rozprašovač I-Neb AAD:

Farmakokinetika při specifických podmínkách studie zahrnujících prodlouženou dobu inhalace byla hodnocena v randomizované, zkřížené studii u 19 zdravých dospělých mužů po inhalaci jednotlivé dávky přípravku Ventavis 10 mikrogramů/ml a Ventavis 20 mikrogramů/ml (dávka 5 mikrogramů iloprostu v náustku) pomocí zařízení I-Neb. Byly zjištěny srovnatelné systémové expozice (AUC (0– t_{last})) a přibližně o 30 % vyšší maximální sérové koncentrace (C_{max}) po inhalaci přípravku Ventavis 20 v porovnání s přípravkem Ventavis 10 mikrogramů/ml, což bylo v souladu s pozorovanou kratší dobou inhalace přípravku Ventavis 20 mikrogramů/ml.

Charakteristika u zvláštních skupin pacientů

Porucha funkce ledvin

Studie s intravenózní infuzí iloprostu prokázala signifikantně nižší clearance (průměrná $CL = 5 \pm 2$ ml/min/kg) u pacientů v terminálním stadiu renálního selhání na intermitentní dialýze než u pacientů s renálním selháváním, kteří intermitentní dialýzou léčeni nebyli (průměrná $CL = 18 \pm 2$ ml/min/kg).

Porucha funkce jater

Jelikož je iloprost extenzivně metabolizován v játrech, jsou plazmatické hladiny léčivé látky ovlivňovány změnami jaterních funkcí. Ve studii s intravenózním iloprostem byly získány údaje od 8 pacientů s jaterní cirhózou. Průměrná clearance iloprostu byla odhadnuta na 10 ml/min/kg.

Pohlaví

Pohlaví není pro farmakokinetiku iloprostu klinicky relevantní.

Starší pacienti

Farmakokinetika přípravku u starších pacientů nebyla doposud zkoumána.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Systémová toxicita

Ve studiích akutní toxicity vyvolalo jednotlivé intravenózní a perorální podání iloprostu těžké příznaky intoxikace nebo úmrtí (intravenózní) při použití dávek přibližně o dva řády vyšších než je intravenózní terapeutická dávka. S ohledem na vysoký farmakologický potenciál iloprostu a absolutní dávky vyžadované pro terapeutické použití, výsledky získané ve studiích akutní toxicity nenaznačují riziko bezprostředních nežádoucích účinků pro člověka. Ve shodě s předpokládanými účinky prostacyklinů iloprost vyvolával hemodynamické účinky (vasodilataci, zarudnutí kůže, hypotenzi, inhibici funkce trombocytů, respirační tíseň) a obecné známky intoxikace jako je apatie, poruchy chůze a posturální změny.

Kontinuální intravenózní / subkutánní podávání iloprostu po dobu až 26 týdnů hlodavcům a jiným zvířatům nevyvolávalo žádné projevy orgánové toxicity v dávkách, které převyšovaly celkovou terapeutickou expozici u člověka 14 až 47krát (podle hladin v plazmě). Byly zaznamenány pouze očekávané farmakologické účinky jako je hypotenze, zarudnutí kůže, dyspnoe a zvýšená motilita střev.

Ve studii chronické inhalační toxicity u potkanů, trvající 26 týdnů, představovala nejvyšší dosažená dávka 48,7 mikrogramů/kg/den úroveň, při které nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky (NOAEL – „no observed adverse effect level“). Systémová expozice převyšovala terapeutickou expozici u člověka po inhalaci více než 10krát (C_{max} , kumulativní AUC).

Genotoxický potenciál, kancerogenita

In vitro (bakteriální, na savčích buňkách, lidských lymfocytech) a *in vivo* studie (mikronukleový test) genotoxického účinku neposkytly žádný důkaz mutagenního potenciálu.

Ve studiích kancerogenity u potkanů a myši nebyl pozorován žádný kancerogenní potenciál iloprostu.

Reprodukční toxikologie

Ve studiích embryotoxicity a fetotoxicity u potkanů kontinuální intravenózní podávání iloprostu vedlo ke vzniku anomálií jednotlivých falang předních tlapek u několika plodů či mláďat, bez závislosti na dávce.

Tyto alterace nejsou považovány za projev teratogenicity ale velmi pravděpodobně souvisí s iloprostem navozenou růstovou retardací v období pozdní organogeneze následkem hemodynamické alterace fetoplacentární jednotky. Nebyly pozorovány poruchy v postnatálním vývoji ani reprodukční výkonnosti u potomstva, které bylo větší, což ukazuje, že pozorovaná retardace u potkanů byla kompenzována během postnatálního vývoje. Ve srovnatelných studiích embryotoxicity u králíků a opic nebyly podobné anomálie prstů ani jiné hrubé strukturální anomálie pozorovány, a to ani po výrazně vyšších dávkách několikrát převyšujících dávky u lidí.

U potkanů byl zjištěn průnik nízkých hladin iloprostu a/nebo metabolitů do mateřského mléka (méně než 1 % intravenózně podané dávky iloprostu). U zvířat vystavených účinku přípravku během kojení nebyly pozorovány žádné poruchy postnatálního vývoje ani reprodukční výkonnosti.

Lokální snášenlivost, kontaktní sensibilizace a antigenní potenciál

Ve studiích s inhalačně podávaným léčivem u potkanů nezpůsobila aplikace iloprostu v koncentraci 20 mikrogramů/ml po dobu 26 týdnů žádnou lokální iritaci horních ani dolních cest dýchacích.

Kožní sensibilizace (maximizační test) ani studie antigenicity u morčat neprokázaly žádný sensibilizační potenciál iloprostu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Trometamol
Ethanol 96 % (V/V)
Chlorid sodný
Kyselina chlorovodíková (k úpravě pH)
Voda pro injekci.

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

Ventavis 10 mikrogramů/ml roztok k rozprašování
4 roky.

Ventavis 20 mikrogramů/ml roztok k rozprašování
5 let.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Ventavis 10 mikrogramů/ml roztok k rozprašování

- 1ml ampulky z bezbarvého skla typu I, obsahující 1 ml roztoku k rozprašování, označené dvěma barevnými prstenci (bílý-žlutý).
- 3ml ampulky z bezbarvého skla typu I, obsahující 2 ml roztoku k rozprašování, označené dvěma barevnými prstenci (bílý-růžový).

Ampulky s 1 ml roztoku k rozprašování (pro použití s rozprašovačem Breelib nebo I-Neb AAD):

Balení obsahující:

- 30 ampulek
- 42 ampulek.

Multibalení obsahující:

- 168 (4 x 42) ampulek
- 168 (4 x 42) ampulek s vloženou spotřebitelskou sadou Breelib (obsahující 1 náustek a 1 medikační komůrku).

Ampulky se 2 ml roztoku k rozprašování (pro použití s rozprašovačem Venta-Neb):

Balení obsahující:

- 30 ampulek
- 90 ampulek
- 100 ampulek
- 300 ampulek.

Multibalení obsahující:

90 (3 x 30) ampulek
300 (10 x 30) ampulek.

Ventavis 20 mikrogramů/ml roztok k rozprašování

- 1ml ampulky z bezbarvého skla typu I, obsahující 1 ml roztoku k rozprašování, označené dvěma barevnými prstenci (žlutý-červený).

Ampulky s 1 ml roztoku k rozprašování (pro použití s rozprašovačem Breelib nebo I-Neb AAD):

Balení obsahující:

- 30 ampulek
- 42 ampulek.

Multibalení obsahující:

- 168 (4 x 42) ampulek
- 168 (4 x 42) ampulek s vloženou spotřebitelskou sadou Breelib (obsahující 1 náustek a 1 medikační komůrku).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Při každém inhalačním podání se obsah jedné otevřené ampulky Ventavisu kompletně přemístí těsně před použitím do medikační komůrky.

Po ukončení každé inhalace se veškeré zbytky roztoku zbývající v rozprašovači musí zlikvidovat. Je rovněž nutné dodržovat veškeré pokyny týkající se hygieny a čištění rozprašovače dodávané výrobcem tohoto prostředku.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bayer AG
51368 Leverkusen
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Ventavis 10 mikrogramů/ml roztok k rozprašování

EU/1/03/255/001
EU/1/03/255/002
EU/1/03/255/003
EU/1/03/255/004
EU/1/03/255/005
EU/1/03/255/006
EU/1/03/255/007
EU/1/03/255/008
EU/1/03/255/011
EU/1/03/255/013

Ventavis 20 mikrogramů/ml roztok k rozprašování

EU/1/03/255/009
EU/1/03/255/010
EU/1/03/255/012
EU/1/03/255/014

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 16. září 2003

Datum posledního prodloužení registrace: 26. srpna 2013

10. DATUM REVIZE TEXTU

6.9.2019

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.