

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Ventavis 10 mikrogramů/ml roztok k rozprašování.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

1 ml roztoku obsahuje 10 mikrogramů iloprostu (ve formě iloprostu trometamoli).

Jedna ampulka s 1 ml roztoku obsahuje 10 mikrogramů iloprostu

Jedna ampulka s 2 ml roztoku obsahuje 20 mikrogramů iloprostu

Pomocná látka: Ethanol 96% 0,81 mg v 1 ml.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Roztok k rozprašování.

Čirý, bezbarvý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba 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

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

Ventavis je určen k inhalačnímu podání rozprašovaného roztoku (viz bod 6.6).

Souběžná léčba musí být individuálně upravena (viz bod 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce).

Dospělí

- Dávka na jedno inhalační podání:

Doporučená dávka je 2,5 mikrogramů nebo 5,0 mikrogramů inhalovaného iloprostu (podaná pomocí náustku rozprašovače), pro první inhalaci se použije nižší dávka 2,5 mikrogramů, pro druhou inhalaci následuje dávka 5,0 mikrogramů. V případě horší snášenlivosti dávky 5,0 mikrogramů, by dávka měla být snížena na 2,5 mikrogramů.

Jako vhodné rozprašovače se pro podání Ventavísu ukázaly dva rozprašovací systémy založené na vzduchové kompresi, HaloLite a Prodose. U obou systémů byl hmotnostní střední aerodynamický průměr kapénky aerosolu iloprostu (MMAD) mezi 2,6 a 2,7 mikrometrů. Při každém inhalačním podání se obsah jedné ampulky obsahující 2 ml roztoku Ventavis k rozprašování přemístí těsně před použitím do oddílu rozprašovače určeného pro léčivo. HaloLite a Prodose jsou dozimetrické systémy. Zastaví se automaticky po aplikaci předem nastavené dávky. Čas inhalace závisí na způsobu dýchání pacienta.

Zařízení	Dávka iloprostu v náustku	Odhadovaný čas inhalace (při frekvenci 15 dechů za minutu)
HaloLite	2,5 mikrogramů	4 až 5 min
	5 mikrogramů	8 až 10 min
Prodose	2,5 mikrogramů	4 až 5 min
	5 mikrogramů	8 až 10 min

Při dávce 5 mikrogramů iloprostu v náustku se doporučuje provést dva inhalační cykly s programem předem nastavené dávky 2,5 mikrogramů s náplní jedné ampulky obsahující 2 ml roztoku Ventavis k rozprašování, která má dva barevné prstence (bílý - růžový).

Pro podání Ventavisu se rovněž ukázal jako vhodný rozprašovač **Venta-Neb**, přenosný ultrazvukový rozprašovač napájený baterií. MMAD kapének aerosolu byl naměřen 2,6 mikrometrů.

Těsně před každým inhalačním podáním se obsah jedné ampulky obsahující 2 ml roztoku Ventavis k rozprašování a mající dva barevné prstence (bílý - růžový) přemístí do příslušné části rozprašovače.

Lze použít dvou programů:

P1 Program 1: 5,0 mikrogramů léčivé látky při 25 inhalačních cyklech s náustkem.

P2 Program 2: 2,5 mikrogramů léčivé látky při 10 inhalačních cyklech s náustkem.

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 Ventavisu je třeba používat zelenou usměrňovací destičku. Podrobné informace naleznete v návodu k použití rozprašovače Venta-Neb.

Zařízení	Dávka iloprostu v náustku	Odhadovaný čas inhalace
Venta-Neb	2,5 mikrogramů	4 min
	5 mikrogramů	8 min

Systém I-Neb AAD je přenosný, ruční rozprašovací systém využívající technologii vibrujícího síta. Tento systém vytváří kapénky pomocí ultrazvuku, který nutí roztok procházet sítím. Ukázalo se, že i rozprašovač I-Neb AAD je vhodný k podávání Ventavisu. Naměřený MMAD aerosolových kapének byl 2,1 mikrometrů.

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

Předem stanovená dávka je při podání pomocí systému I-Neb AAD řízena medikační komůrkou ve spojení s řídicím diskem. Existují dvě medikační komůrky s odlišnými barevnými kódy. Pro každou medikační komůrku je určen řídicí disk s odpovídajícím barevným kódem:

Pro dávku 2,5 mikrogramů se používá medikační komůrka (350 mikrolitrů) s červenou západkou společně s červeným řídicím diskem.

Pro dávku 5 mikrogramů se používá medikační komůrka (650 mikrolitrů) s fialovou západkou společně s fialovým řídicím diskem.

Při každém inhalačním podání pomocí I-Neb AAD se bezprostředně před použitím obsah jedné 1 ml ampule Ventavisu označené dvěma barevnými prstenci (bílý-žlutý) převede do příslušné medikační komůrky rozprašovače.

Zařízení	Dávka iloprostu v náustku	Odhadovaný čas inhalace
I-Neb AAD	2,5 mikrogramů	3,2 min
	5 mikrogramů	6,5 min

Protože se ukázalo, že rozprašovač I-Neb vytváří aerosol s mírně odlišnými fyzikálními vlastnostmi, než vytvářejí přístroje HaloLite, Prodose a VentaNeb a rychlejší aplikaci roztoku (viz bod 5.2),

pacienti, jejichž stav je stabilizován při používání určitého rozprašovače, by neměli tento rozprašovač měnit za jiný bez dohledu ošetřujícího lékaře.

Účinnost a snášenlivost inhalovaného iloprostu při použití jiných rozprašovacích systémů, které mají odlišné rozprašovací charakteristiky pro roztok iloprostu, nebyla stanovena.

- **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.

Pacienti s poruchou 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 prováděna se zvláštní opatrností, a to zvláště během počáteční titrace dávky. Úvodem by měly být podávány dávky 2,5 mikrogramů v intervalu nejméně 3 hodin (což odpovídá aplikaci maximálně 6krát denně). Později mohou být intervaly opatrně zkráceny podle individuální snášenlivosti. Pokud je dále indikováno zvýšení dávky na 5,0 mikrogramů, je zpočátku nutné opět dodržet interval nejméně 3 hodin a intervaly zkracovat podle individuální snášenlivosti. Nežádoucí kumulace léčiva po několikadenním podávání není pravděpodobná díky nočním přestávkám v aplikaci přípravku.

Pacienti s poruchou 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

Nejsou žádné zkušenosti s podáváním Ventavisu u dětí nebo dospívajících.

4.3 Kontraindikace

- Hypersensitivita na léčivou látku nebo na kteroukoliv pomocnou látku tohoto přípravku.
- Těhotenství a kojení (viz bod 4.6).
- Stavy, 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. transientní ischemická ataka, cévní mozková příhoda) během posledních 3 měsíců
- Plicní hypertenze při venózní 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.

Na začátku léčby Ventaviseem 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 léky snižující krevní tlak, aby nedošlo k další hypotenzii. Léčba Ventaviseem 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 léků, které by mohly zvýšit riziko hypotenze a synkopy (viz bod 4.5).

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 synkop může být výrazem přestávek v terapii, nedostatečné účinnosti a/nebo zhoršení onemocnění. Je třeba zvážit úpravu a/nebo změnu terapie (viz bod 4.8).

Inhalace Ventavisu může znamenat riziko vyvolání bronchospasmu, zejména u pacientů s bronchiální hyperreaktivitou (viz bod 4.8 Nežádoucí účinky). Kromě toho, u pacientů se souběžnou chronickou obstruktivní plicní chorobou (COPD) a těžkým astmatem nebyl přínos léčby Ventaviseem stanoven. Pacienti se souběžnou akutní plicní infekcí, COPD 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.

V případě přerušení léčby Ventaviseem 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.

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

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

K zabránění náhodné expozici se doporučuje používat Ventavis v rozprašovačích s inhalačním spouštěcím systémem (jako je HaloLite/Prodose, I-Neb) a udržovat místnost dobře větranou.

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.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Iloprost může zesilovat účinek vasodilatačních a antihypertenčních přípravků a tedy podpořit riziko hypotenze (viz bod 4.4). Pokud se objeví významná hypotenze, lze ji upravit redukcí dávky iloprostu.

Jelikož iloprost inhibuje funkci krevních destiček, jeho použití s antikoagulancii (jako jsou heparin, antikoagulancia kumarinového typu) nebo s jinými antiagregačními léčivy (jako je kyselina acetylosalicylová, nesteroidní protizánětlivé léčivé přípravky, tiklopidin, klopidogrel, antagonisté

glykoproteinu IIb/IIIa: abciximab, eptifibatid a tirofiban) může zvyšovat riziko krvácení. Pacienti, kteří užívají antikoagulantia, je třeba 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 není třeba očekávat žádnou relevantní inhibici metabolismu léčiv prostřednictvím uvedených enzymů navozenou iloprostem.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Potenciální riziko pro člověka není známo. Proto by ženy ve fertilním věku měly během léčby používat účinnou metodu antikoncepce.

Těhotenství

O použití Ventavisu u těhotných žen nejsou k dispozici adekvátní údaje. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo. Iloprost nesmí být podáván těhotným ženám (viz bod 4.3 Kontraindikace).

Kojení

Není známo, zda se iloprost/metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Přípravek nesmí být podáván kojícím matkám (viz bod 4.3 Kontraindikace).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Během úvodní fáze léčby je potřeba zachovat opatrnost, dokud nebudou zjištěny případné účinky na individuálního pacienta. U pacientů se známkami hypotenze jako je závrať, může být schopnost řídit nebo obsluhovat stroje vážně ovlivněna.

4.8 Nežádoucí účinky

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

Nejčastější nežádoucí účinky pozorované v klinických studiích zahrnují vazodilataci (včetně hypotenze), bolest hlavy a zhoršení kašle.

Nežádoucí účinky uvedené níže jsou založeny na shromážděných údajích z klinických studií fáze II a III a zahrnují 131 pacientů užívajících medikaci. 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	Velmi časté ($\geq 1/10$)	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Frekvence není známa
Poruchy imunitního systému			Hypersenzitivita
Poruchy nervového systému	Bolesti hlavy	Závratě	
Cévní poruchy	Vazodilatace	Synkopa (viz bod 4.4) Hypotenze	
Poruchy krve a lymfatického systému	Krvácivé příhody*		
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Diskomfort na hrudi/bolest na hrudi Zhoršení kašle	Dyspnoe Faryngolaryngeální bolest a podráždění hrdla	Bronchospasmus (viz bod 4.4) / Dušnost
Gastrointestinální poruchy	Nauzea	Průjem Zvracení Podráždění úst a jazyka	Dysgeusia
Poruchy pohybového systému a pojivové tkáně	Bolest čelisti/trizmus		
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Vyrážka	

*Podle očekávání byly krvácivé příhody velmi časté u této skupiny pacientů, s vysokým podílem pacientů, kteří souběžně užívali antikoagulantia (viz bod 4.5).

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

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.

4.9 Předávkování

- Symptomy

Nebyl hlášen žádný případ předávkování. V případě předávkování lze očekávat vznik hypotenzní/vazovagální reakce, spolu s bolestmi hlavy, zrudnutím, nauseou, zvracením a průjmem. Může se vyskytnout zvýšení krevního tlaku, bradykardie nebo tachykardie a bolest končetin nebo zad.

- Terapie

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antiagregancia kromě heparinu, ATC kód: B01AC11

Tento léčivý přípravek byl registrován za „výjimečných okolností“.

Znamená to, že vzhledem k vzácnosti onemocnění, pro které je indikován, nebylo možné získat úplné informace o prospěšnosti a rizicích tohoto léčivého přípravku.

Evropská léková agentura (EMA) každoročně vyhodnotí jakékoli nové informace, které budou dostupné a tento souhrn údajů o přípravku bude podle potřeby aktualizován.

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

Následující farmakologické účinky byly zjištěny *in vitro*:

- Inhibice agregace, adheze krevních destiček 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 (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: 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 analogy). 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 léky 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).

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

- Absorpce

Při inhalačním podání iloprostu pacientům s plicní hypertenzí (s dávkou 5 mikrogramů iloprostu v náustku) byly na konci inhalace zaznamenány vrcholové koncentrace v séru v hodnotě 100 až 200 pikogramů/ml. Tyto hladiny klesají s poločasem přibližně mezi 5 a 25 minutami. Během 30 minut až jedné hodiny 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.

- Metabolizmus

Studie po inhalačním podání nebyly provedeny.

Iloprost je extenzivně metabolizován především 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 jako 4 diastereoizomery. 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 užívání pomocí rozdílných rozprašovačů

V randomizované, zkřížené studii s 20 zdravými mladými dospělými muži byla zkoumána farmakokinetika po inhalování Ventavisu (5 mcg iloprostu) pomocí I-Neb AAD ve srovnání s rozprašovačem ProDose (5 mcg disk).

Po inhalaci Ventavisu rozprašovačem I-Neb AAD ve srovnání s ProDose byla zjištěna vyšší maximální sérová hladina (C_{\max}) a systémová expozice ($\text{AUC}(0\text{-tlast})$) a také kratší doba k dosažení maximální sérové koncentrace (t_{\max}). Farmakokinetické výsledky reflektují nepatrně odlišné *in vitro* charakteristiky těchto rozprašovačů (viz bod 4.2).

Farmakokinetické parametry iloprostu po inhalaci 5 mcg iloprostu rozprašovačem I-Neb AAD oproti rozprašovači ProDose

	C_{\max} (pg/ml) geometrický průměr (CV %)	t_{\max} (hod) medián (rozmezí)	$\text{AUC}(0\text{-tlast})$ (pg·hod/ml) geometrický průměr (CV %)
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 %)

$\text{AUC}(0\text{-tlast})$ = plocha pod křivkou koncentrace léčiva od časového bodu 0 hod až po poslední měřitelnou hladinu séra

CV = variační koeficient

- Charakteristika u speciálních skupin pacientů

Porucha funkce ledvin

Studie s intravenózní infuzí iloprostu prokázala signifikantně nižší clearance (průměrná CL = 5 ± 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 ± 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.

Věk a pohlaví

Věk a pohlaví nejsou pro farmakokinetiku iloprostu klinicky relevantní.

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 (i.v.) 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 krevních destiček, respirační tíseň) a obecné známky intoxikace jako je apatie, poruchy chůze a posturální změny.

Kontinuální i.v. / s.c. 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.

Podle hodnot C_{max} u potkanů byla systémová expozice v těchto studiích s parenterální aplikací léčiva přibližně 3,5krát vyšší než je maximálně dosažitelná expozice po inhalačním podání. Tato nejvyšší dosažená dávka 48,7 mikrogramů/kg/den představovala rovněž úroveň, při které nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky (NOAEL – „no observed adverse effect level“) ve studiích inhalační toxicity u potkanů, trvajících až 26 týdnů. Po inhalační aplikaci u potkanů převyšovala systémová expozice podle hodnot AUC (plochy pod křivkou koncentrace léčiva) korespondující terapeutickou expozici u člověka přibližně 13krát.

- Genotoxický potenciál, tumorigenicita

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

Ve studiích tumorigenicity u potkanů a myši nebyl pozorován žádný tumorigenní 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 pravé teratogenicity ale velmi pravděpodobně souvisí s iloprostem navozenou růstovou retardací v období pozdní organogeneze následkem hemodynamické alterace fetoplacentární jednotky. Ve srovnatelných studiích embryotoxicity u králíků a opic nebyly podobné anomálie prstů ani jiné hrubé strukturální abnormality pozorovány.

U potkanů byl zjištěn průnik extrémně nízkých hladin iloprostu do mateřského mléka.

- Lokální snášenlivost, kontaktní sensibilizace a antigenní potenciál

Ve studiích s inhalačně podávaným léčivem u krys 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 %,
Chlorid sodný,
Kyselina chlorovodíková (k úpravě pH),
Voda na injekci.

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

6.5 Druh obalu a velikost balení

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

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

1 ml roztoku k rozprašování:

Balení obsahující 30 nebo 168 ampulek.

2 ml roztoku k rozprašování:

Balení obsahující 30, 90, 100 nebo 300 ampulek.

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 oddílu rozprašovače určeného pro léčivo.

Po ukončení každé inhalace se veškeré zbytky roztoku zbývající v rozprašovači musí zlikvidovat. Všechn nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

~~Bayer Schering Pharma AG~~ Bayer Pharma AG

D-13342 Berlín

Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 16. září 2003

Datum prodloužení registrace: 16. září 2008

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou dostupné na internetových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.