

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Ventavis 10 mikrograma/ml otopina za atomizator

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ml otopine sadrži 10 mikrograma iloprosta (u obliku iloprost trometamola).
Svaka ampula sa 2 ml otopine sadrži 20 mikrograma iloprosta.

Pomoćna supstanca sa poznatim učinkom

Svaki ml sadrži 0,81 mg 96%-tnog etanola (što odgovara 0,75 mg etanola).

Za kompletan popis pomoćnih supstanci, vidjeti poglavlje 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za atomizator.

Bistra, bezbojna otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Liječenje odraslih pacijenata sa primarnom plućnom hipertenzijom, klasifikovanom u NYHA funkcionalnu klasu III, kako bi se poboljšao kapacitet tjelesne aktivnosti i ublažili simptomi.

4.2. Doziranje i način primjene

Lijek	Odgovarajući uređaj za inhalaciju (atomizator) koji se treba koristiti
Ventavis 10 mikrograma/ml	Venta-Neb

Liječenje sa lijekom Ventavis smije započeti i pratiti samo ljekar sa iskustvom u liječenju plućne hipertenzije.

Doziranje

Doza po pojedinačnoj inhalaciji

Na početku liječenja sa lijekom Ventavis, prva doza koja se inhalira treba biti 2,5 mikrograma iloprosta dostavljena putem nastavka atomizatora za usta. Ukoliko se ta doza dobro podnosi, doziranje je potrebno povećati i održavati na 5 mikrograma iloprosta. U slučaju slabe podnošljivosti doze od 5 mikrograma, dozu je potrebno smanjiti na 2,5 mikrograma iloprosta.

Dnevna doza

Dozu po pojedinačnoj inhalaciji je potrebno uzimati 6 do 9 puta dnevno u skladu sa pojedinačnim potrebama i podnošljivošću.

Trajanje liječenja

Trajanje liječenja zavisi od kliničkog statusa i odluka o tome prepuštena je ljekaru.

U slučaju pogoršanja stanja pacijenta tokom ovog liječenja potrebno je razmotriti intravensko liječenje sa prostaciklinom.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije jetre

Kod pacijenata sa disfunkcijom jetre izlučivanje iloprosta je smanjeno (vidjeti poglavlje 5.2.).

Kako bi se izbjeglo neželjeno nakupljanje tokom dana, potreban je poseban oprez kod tih pacijenata tokom početne titracije doze. U početku, doze od 2,5 mikrograma iloprosta je potrebno primjenjivati primjenom lijeka Ventavis 10 mikrograma/ml u intervalima doziranja od 3 do 4 sata (što odgovara primjeni od najviše 6 puta dnevno). Nakon toga, intervali doziranja se mogu pažljivo skraćivati na temelju pojedinačne podnošljivosti. Ukoliko je indicirana doza do 5 mikrograma iloprosta, u početku je potrebno ponovo odabrati intervale doziranja od 3 do 4 sata, te ih skraćivati u skladu sa pojedinačnom podnošljivosti. Nakupljanje iloprosta uslijed liječenja tokom nekoliko dana nije vjerovatno zbog prekida u primjeni lijeka tokom noći.

Oštećenje funkcije bubrega

Nema potrebe za prilagođavanjem doze kod pacijenata sa klirensom kreatinina > 30 ml/min (određenim iz serumskog kreatinina korištenjem Cockroftove i Gaultove formule). Pacijenti sa klirensom kreatinina ≤ 30 ml/min nisu ispitivani u kliničkim ispitivanjima. Podaci o intravenskoj primjeni iloprosta ukazuju da je izlučivanje smanjeno kod pacijenata sa zatajenjem bubrega kojima je potrebna dijaliza. Stoga, primjenjuju se iste preporuke o doziranju kao i kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre (vidjeti gore).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i učinkovitost lijeka Ventavis kod djece do 18 godina još nisu utvrđeni. Podaci iz kontrolisanih kliničkih ispitivanja nisu dostupni.

Način primjene

Lijek Ventavis je namijenjen za inhalacijsku primjenu nebulizacijom.

Kako bi se smanjila slučajna izloženost lijeku, preporučuje se dobro prozračivati prostoriju.

Sprema za primjenu, Ventavis otopina za atomizator se primjenjuje sa odgovarajućim uređajem za inhalaciju (atomizatorom) (vidjeti u nastavku i poglavlje 6.6.).

Pacijenti stabilizirani na jednom atomizatoru ne smiju prelaziti na drugi atomizator bez nadzora nadležnog ljekara, pošto je dokazano da različiti atomizatori stvaraju aerosole sa blago različitim fizičkim karakteristikama, a isporuka otopine može biti brža (vidjeti poglavlje 5.2.).

- **Venta-Neb**

Venta-Neb, prijenosni ultrazvučni atomizator sa baterijskim napajanjem, pokazao se prikladnim za primjenu lijeka Ventavis 10 mikrograma/ml otopina za atomizator. Izmjereni medijan mase aerodinamičkog promjera kapljica aerosola iznosio je 2,6 mikrometara.

Na početku liječenja sa lijekom Ventavis sa Venta-Neb sistemom, prva doza koja se inhalira treba biti 2,5 mikrograma iloprosta dostavljena putem nastavka atomizatora za usta uz korištenje ampule od 2 ml lijeka Ventavis 10 mikrograma/ml. Ukoliko se ta doza dobro podnosi, doziranje je potrebno povećati i održavati na 5 mikrograma iloprosta uz korištenje ampule od 2 ml lijeka Ventavis 10 mikrograma/ml. U slučaju slabe podnošljivosti doze od 5 mikrograma, dozu je potrebno smanjiti na 2,5 mikrograma iloprosta.

Za svaku inhalaciju sa Venta-Neb sistemom, sadržaj jedne ampule od 2 ml lijeka Ventavis 10 mikrograma/ml označene sa dva prstena u boji (bijeli - ružičasti) premješta se u komoru za lijek u atomizatoru neposredno prije primjene.

Mogu se pokrenuti 2 programa:

P1 Program 1: 5 mikrograma aktivne supstance u nastavku za usta uz 25 ciklusa inhalacije.

P2 Program 2: 2,5 mikrograma aktivne supstance u nastavku za usta uz 10 ciklusa inhalacije.

Odluku o izboru unaprijed određenog programa donosi ljekar.

Venta-Neb pacijentu daje vizuelni i zvučni signal za početak inhalacije. Zaustavlja se nakon primjene unaprijed određene doze.

Kako bi se dobila optimalna veličina kapljice za primjenu lijeka Ventavis 10 mikrograma/ml otopina za atomizator potrebno je koristiti zelenu ploču. Pojednosti potražite u uputstvu za upotrebu za Venta-Neb atomizator.

Lijek	Prsten u boji na ampuli	Doza iloprosta u nastavku za usta	Predviđeno vrijeme inhalacije
Ventavis 10 µg/ml	ampula od 2 ml bijelo-ružičasti prsten	2,5 mikrograma 5 mikrograma	4 minute 8 minuta

Drugi atomizatorski sistemi

Učinkovitost i podnošljivost inhaliranog iloprosta kada se primjenjuje pomoću drugih atomizatorskih sistema, koji stvaraju drugačije karakteristike nebulizacije otopine iloprosta, nisu utvrđeni.

4.3. Kontraindikacije

- Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili na neku od pomoćnih supstanci navedenih u poglavlju 6.1.
- Stanja pri kojima učinci lijeka Ventavis na trombocite mogu povećati rizik od krvarenja (npr. aktivni peptični ulkusi, trauma, intrakranijalno krvarenje).
- Teška koronarna bolest srca ili nestabilna angina.
- Infarkt miokarda unutar posljednjih šest mjeseci.
- Dekompenzirano zatajenje srca ukoliko nije pod strogim ljekarskim nadzorom.
- Teške aritmije.
- Cerebrovaskularni događaji (npr. tranzitorni ishemijski atak, moždani udar) unutar posljednja tri mjeseca.
- Plućna hipertenzija zbog venske okluzivne bolesti.
- Urođena ili stečena valvularna oštećenja sa klinički značajnim poremećajima funkcije miokarda, koji nisu povezani sa plućnom hipertenzijom.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Primjena lijeka Ventavis se ne preporučuje kod pacijenata sa nestabilnom plućnom hipertenzijom, sa uznapredovalim zatajenjem desne strane srca. U slučaju slabljenja funkcije ili pogoršanja zatajenja desne strane srca potrebno je razmotriti prelazak na druge lijekove.

Hipotenzija

Na početku liječenja sa lijekom Ventavis potrebno je provjeriti krvni pritisak. Kod pacijenata sa niskim sistemskim krvnim pritiskom, te kod pacijenata sa posturalnom hipotenzijom ili kod pacijenata koji uzimaju lijekove za koje je poznato da snižavaju krvni pritisak potrebno je preduzeti mjere kako bi se izbjegla dodatna hipotenzija. Lijek Ventavis se ne smije početi primjenjivati kod pacijenata sa sistolnim krvnim pritiskom nižim od 85 mm Hg.

Ljekari moraju biti upozoreni na prisustvo konkomitantnih stanja ili na lijekove koji mogu povećati rizik od hipotenzije i sinkope (vidjeti poglavlje 4.5.).

Sinkopa

Učinak inhaliranog iloprosta na vazodilataciju plućnih žila je kratkog trajanja (jedan do dva sata).

Sinkopa je čest simptom same bolesti, a također može se pojaviti i tokom liječenja. Pacijenti kod kojih se sinkopa pojavljuje u vezi sa plućnom hipertenzijom moraju izbjegavati bilo kakvo jače naprezanje, na primjer tokom tjelesne aktivnosti. Inhaliranje prije tjelesne aktivnosti može biti korisno. Povećana učestalost sinkope može odražavati nedostatke u liječenju, nedovoljnu učinkovitost i/ili pogoršanje bolesti. Potrebno je razmotriti potrebu prilagođavanja i/ili promjene terapije (vidjeti poglavlje 4.8.).

Pacijenti sa bolestima respiratornog sistema

Inhalacija lijeka Ventavis može dovesti do rizika od pojave bronhospazma, posebno kod pacijenata sa bronhijalnom hiperaktivnošću (vidjeti poglavlje 4.8.). Osim toga, korist lijeka Ventavis nije utvrđena kod pacijenata sa istovremenom hroničnom opstruktivnom bolesti pluća (COPD, *eng. Chronic Obstructive Pulmonary Disease*) i teškom astmom. Pacijente sa istovremenim akutnim plućnim infekcijama, COPD-om i teškom astmom potrebno je pažljivo pratiti.

Venookluzivna bolest pluća

Plućni vazodilatatori mogu značajno pogoršati kardiovaskularni status pacijenata sa venookluzivnom bolesti pluća. Ukoliko se pojave znakovi plućnog edema, mora se uzeti u obzir mogućnost povezane venookluzivne bolesti pluća te se liječenje sa lijekom Ventavis mora prekinuti.

Prekid liječenja

U slučaju prekida liječenja sa lijekom Ventavis, rizik od povratnog učinka nije službeno isključen. Prilikom prekida liječenja inhaliranjem iloprost, potrebno je pažljivo pratiti pacijenta te razmotriti alternativno liječenje kod kritično bolesnih pacijenata.

Oštećenje funkcije bubrega ili jetre

Podaci o intravenskoj primjeni iloprost ukazuju da je izlučivanje smanjeno kod pacijenata sa disfunkcijom jetre te kod pacijenata sa zatajenjem bubrega kojima je potrebna dijaliza (vidjeti poglavlje 5.2.). Preporučuje se oprezna početna titracija doze uz primjenu intervala doziranja od 3 do 4 sata (vidjeti poglavlje 4.2.).

Razine glukoze u serumu

Dugotrajno oralno liječenje sa iloprost klatratom kod pasa do jedne godine bilo je povezano sa blagim povećanjem razina glukoze u serumu natašte. Ne može se isključiti da ovo također vrijedi i za ljude na dugotrajnom liječenju sa lijekom Ventavis.

Nepoželjna izloženost lijeku Ventavis

Kako bi se smanjila slučajna izloženost lijeku, preporučuje se primjena lijeka Ventavis sa atomizatorima sa sistemom aktiviranja inhalacijom, te dobro prozračivanje prostorije. Novorođenčad, dojenčad i trudnice ne smiju biti izloženi lijeku Ventavis koji se nalazi u zraku u prostoriji.

Kontakt sa kožom i očima, oralna ingestija

Ventavis otopina za atomizator ne smije doći u kontakt sa kožom i očima; oralna ingestija Ventavis otopine se mora izbjegavati. Tokom nebulizacije mora se izbjegavati maska za lice i koristiti samo nastavak za usta.

Ventavis sadrži etanol

Lijek Ventavis u svakom ml sadrži 0,81 mg alkohola (etanola), što odgovara 0,081% (masa/volumen). Količina alkohola od 0,81 mg po 1 ml ovog lijeka odgovara količini koja se nalazi u manje od 1 ml piva ili vina.

Mala količina alkohola u ovom lijeku neće imati nikakve primjetne učinke.

4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Iloprost može pojačati učinke vazodilatatora i antihipertenzivnih lijekova i tako pridonijeti riziku od hipotenzije (vidjeti poglavlje 4.4.). Oprez se preporučuje u slučaju istovremene primjene lijeka Ventavis sa drugim antihipertenzivima ili vazodilatatorima, pošto bi moglo biti potrebno prilagođavanje doze.

Pošto iloprost inhibira funkciju trombocita, njegova primjena sa slijedećim supstancama može pojačati inhibiciju funkcije trombocita posredovanu sa iloprostom i tako povećati rizik od krvarenja:

- antikoagulansima, kao što su
 - heparin,
 - oralni antikoagulansi (bilo kumarinski ili direktni)
- ili drugim inhibitorima agregacije trombocita, kao što su
 - acetilsalicilna kiselina,
 - nesteroidni protuupalni lijekovi,
 - neselektivni inhibitori fosfodiesteraze, kao što je pentoksifilin,
 - selektivni inhibitori fosfodiesteraze 3 (PDE3), kao što su cilostazol ili anagrelid,
 - tiklopidin,
 - klopidogrel,
 - antagonisti glikoproteina IIb/IIIa, kao što su
 - abciksimab,
 - eptifibatid,
 - tirofiban,
 - defibrotid.

Preporučuje se pažljivo praćenje pacijenata koji uzimaju antikoagulanse ili druge inhibitore agregacije trombocita u skladu sa uobičajenom medicinskom praksom.

Intravenska infuzija iloprosta nema nikakav učinak ni na farmakokinetiku višestrukih oralnih doza digoksina ni na farmakokinetiku istovremeno primjenjenog tkivnog aktivatora plazminogena (t-PA) kod pacijenata.

Iako klinička ispitivanja nisu provedena, *in vitro* ispitivanja koja su proučavala inhibicijski potencijal iloprosta na aktivnost enzima citohroma P450 pokazala su da se ne očekuje značajna inhibicija metabolizma lijekova putem tih enzima od strane iloprosta.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnoj dobi

Žene u reproduktivnoj dobi tokom liječenja sa lijekom Ventavis moraju koristiti učinkovite metode kontracepcije.

Trudnoća

Žene sa plućnom hipertenzijom moraju izbjegavati trudnoću pošto ona može dovesti do po život opasnog pogoršanja bolesti.

Ispitivanja na životinjama su pokazala učinke na reprodukciju (vidjeti poglavlje 5.3.).

Podaci o primjeni iloprosta kod trudnica su ograničeni. Ukoliko dođe do trudnoće, uzimajući u obzir moguću korist za majku, primjena lijeka Ventavis tokom trudnoće se može razmotriti, samo nakon pažljive procjene koristi i rizika, kod onih žena koje izaberu da nastave svoju trudnoću, unatoč poznatim rizicima od plućne hipertenzije tokom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato da li se iloprost/metaboliti izlučuju u majčino mlijeko kod ljudi. Veoma niske razine iloprosta u mlijeku su zabilježene kod štakora (vidjeti poglavlje 5.3.). Mogući rizik za dijete koje doji se ne može isključiti i poželjno je da se izbjegne dojenje tokom liječenja sa lijekom Ventavis.

Plodnost

Ispitivanja na životinjama nisu pokazala štetan učinak iloprosta na plodnost.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Lijek Ventavis ima veliki utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama kod pacijenata koji imaju simptome hipotenzije, kao što je omaglica.

Na početku liječenja dok se ne odrede učinci na osobu, potrebno je primjenjivati mjere opreza.

4.8. Neželjeni efekti

Sažetak sigurnosnog profila

Osim lokalnih učinaka koji su rezultat primjene iloprosta inhalacijom, kao što je kašalj, neželjene reakcije sa iloprostom su povezane sa farmakološkim karakteristikama prostaciklina.

Najčešće zabilježene neželjene reakcije ($\geq 20\%$) u kliničkim ispitivanjima uključuju vazodilataciju (uključujući hipotenziju), glavobolju i kašalj. Najozbiljnije neželjene reakcije su bile hipotenzija, krvarenja i bronhospazam.

Tabelarna lista neželjenih reakcija

Neželjene reakcije navedene u nastavku temelje se na objedinjenim podacima iz kliničkih ispitivanja faze II i III provedenim na 131 pacijentu koji je uzimao lijek i na podacima prikupljenim tokom praćenja nakon stavljanja lijeka na tržište. Učestalosti neželjenih reakcija su definisane kao vrlo česte ($\geq 1/10$) i česte ($\geq 1/100$ do $< 1/10$). Neželjene reakcije zabilježene samo tokom praćenja nakon stavljanja lijeka na tržište, i za koje se učestalost ne može procijeniti na temelju podataka iz kliničkih ispitivanja, navedene su pod "nepoznata učestalost".

Unutar svake grupe učestalosti, neželjene reakcije su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Klasifikacija organskih sistema (MedDRA)	Vrlo često ($\geq 1/10$)	Često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Krvarenja *§		Trombocitopenija
Poremećaji imunološkog sistema			Preosjetljivost
Poremećaji nervnog sistema	Glavobolja	Omaglica	
Srčani poremećaji		Tahikardija, Palpitacije	
Vaskularni poremećaji	Vazodilatacija, Crvenilo uz osjećaj vrućine	Sinkopa [§] (vidjeti poglavlje 4.4.), Hipotenzija*	
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Nelagoda u prsima/ bol u prsima, Kašalj	Dispneja, Faringolaringealna bol, Iritacija grla	Bronhospazam* (vidjeti poglavlje 4.4.)/Zviždanje (pri disanju)

Klasifikacija organskih sistema (MedDRA)	Vrlo često (≥ 1/10)	Često (≥ 1/100 do < 1/10)	Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
Poremećaji probavnog sistema	Mučnina	Dijareja, Povraćanje, Iritacija usta i jezika uključujući bol	Disgeuzija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Osip	
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Bol u čeljusti/ trizmus		
Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Periferni edem [§]		

* Zabilježeni su slučajevi opasni po život i/ili smrtni slučajevi.

§ vidjeti dio "Opis odabranih neželjenih reakcija"

Opis odabranih neželjenih reakcija

Krvarenja (većinom epistaksa i hemoptiza) su bila vrlo česta, kao što se i očekuje u ovoj populaciji pacijenata sa velikim udjelom pacijenata koji istovremeno uzimaju antikoagulanse. Rizik od krvarenja može biti povećan kod pacijenata kada se istovremeno primjenjuju potencijalni inhibitori agregacije trombocita ili antikoagulansi (vidjeti poglavlje 4.5.). Smrtni slučajevi su uključivali cerebralno i intrakranijalno krvarenje.

Sinkopa je čest simptom same bolesti, ali se također može pojaviti i tokom liječenja. Povećana učestalost sinkope može biti povezana sa pogoršanjem bolesti ili nedovoljnom učinkovitošću lijeka (vidjeti poglavlje 4.4.).

U kliničkim ispitivanjima periferni edem je bio zabilježen kod 12,2% pacijenata koji su primali iloprost i kod 16,2% pacijenata koji su primali placebo. Periferni edem je vrlo čest simptom same bolesti, ali se također može pojaviti i tokom liječenja. Pojavljivanje perifernog edema može biti povezano sa pogoršanjem bolesti ili nedovoljnom učinkovitošću lijeka.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa korist/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno Agenciji za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine (ALMBIH). Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu Agencije za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine (ALMBIH), ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se može pronaći na internet adresi Agencije za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti Agenciji za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine (ALMBIH) putem pošte, na adresu: Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

Simptomi

Zabilježeni su slučajevi predoziranja. Simptomi predoziranja su uglavnom vezani za vazodilatacijski učinak iloprosta. Često zabilježeni simptomi nakon predoziranja su omaglica, glavobolja, crvenilo uz osjećaj vrućine, mučnina, bol u čeljusti ili bol u leđima. Također su mogući hipotenzija, povišeni krvni pritisak, bradikardija ili tahikardija, povraćanje, dijareja i bolovi u ekstremitetima.

Zbrinjavanje

Nije poznat specifični antidot. Preporučuju se prekid inhalacije, praćenje i simptomatske mjere.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1. Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: Antitrombotička sredstva (antikoagulansi); inhibitori agregacije trombocita, isključujući heparin
ATC kod: B01AC11

Iloprost, aktivna supstanca lijeka Ventavis, je sintetski analog prostaciklina. Slijedeći farmakološki učinci su zabilježeni *in vitro*:

- inhibicija agregacije trombocita, adhezija i reakcija otpuštanja trombocita
- dilatacija arteriola i venula
- povećanje kapilarne gustoće i smanjenje povećane propusnosti žila izazvane medijatorima kao što su serotonin ili histamin u mikrocirkulaciji
- stimulacija endogenog fibrinolitičkog potencijala.

Farmakološki učinci nakon inhalacije lijeka Ventavis su:

Dolazi do direktne vazodilatacije plućnog arterijskog korita sa posljedičnim značajnim poboljšanjem arterijskog pritiska u plućima, otpornosti žila u plućima i minutnog volumena srca, kao i zasićenja miješane venske krvi sa kisikom.

U malom, randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontrolisanom ispitivanju od 12 sedmica (ispitivanje STEP) 34 pacijenta liječena sa bosentanom u dozi od 125 mg dva puta dnevno tokom najmanje 16 sedmica, koji su bili stabilnog hemodinamičkog stanja prije uključivanja u ispitivanje, podnosili su dodatak inhaliranog iloprosta pri koncentraciji od 10 mikrograma/ml (do 5 mikrograma 6 do 9 puta dnevno tokom perioda budnosti). Prosječna dnevna inhalirana doza je iznosila 27 mikrograma, a prosječni broj inhalacija po danu je bio 5,6. Akutni neželjeni efekti kod pacijenata koji su istovremeno primali bosentan i iloprost bili su u skladu sa onima zabilježenim tokom dužeg iskustva u ispitivanju faze III kod pacijenata koji su primali samo iloprost. Zbog ograničene veličine uzorka i kratkog trajanja ispitivanja ne može se donijeti pouzdan zaključak o učinkovitosti te kombinacije lijekova.

Nema dostupnih podataka iz kliničkih ispitivanja o direktnoj usporedbi akutnog hemodinamičkog odgovora nakon primjene iloprosta intravenskim putem i primjene iloprosta inhaliranjem kod istih pacijenata. Zabilježeni hemodinamički podaci ukazuju na akutni odgovor uz pretežni učinak liječenja inhaliranjem na plućne žile. Vazodilatacijski učinak na plućne žile svake pojedinačne inhalacije smanjuje se unutar jednog do dva sata.

Međutim, smatra se da je prediktivna vrijednost tih podataka o akutnoj hemodinamici ograničena, pošto akutni odgovor nije u svim slučajevima povezan sa dugotrajnim pozitivnim učincima liječenja sa inhaliranim iloprostom.

Učinkovitost kod odraslih pacijenata sa plućnom hipertenzijom

Randomizirano, dvostruko slijepo, multicentrično, placebo kontrolisano ispitivanje faze III (ispitivanje RRA02997) provedeno je na 203 odrasla pacijenta (inhalirani iloprost pri koncentraciji od 10 mikrograma/ml: N=101; placebo n=102) sa stabilnom plućnom hipertenzijom. Inhalirani iloprost (ili placebo) je dodan uz trenutnu terapiju pacijenta, koja je mogla uključivati kombinaciju antikoagulanasa, vazodilatatora (npr. blokatore kalcijevih kanala), diuretike, kisik i digitalis, ali ne i PGI2 (prostaciklin ili njegove analoge). 108 uključenih pacijenata je imalo dijagnozu primarne plućne hipertenzije, 95 pacijenata je imalo dijagnozu sekundarne plućne hipertenzije, koja je kod 56 pacijenata bila povezana sa hroničnom tromboembolijskom bolešću, 34 pacijenta sa bolešću vezivnog tkiva (uključujući CREST i sklerodermu), dok se kod 4 pacijenta smatrala povezana sa lijekom za smanjenje apetita. Vrijednosti početnog testa šestominutnog hoda su ukazivale na umjereno ograničenje tjelesnih aktivnosti: u grupi koja je primala iloprost prosjek je iznosio 332 metra (medijan vrijednosti: 340 metara), a u grupi koja je primala placebo prosjek je iznosio 315 metara (medijan vrijednosti: 321 metar). U grupi koja je primala iloprost medijan dnevno inhalirane doze je iznosio 30 mikrograma (raspon od 12,5 do 45 mikrograma dnevno). Primarni ishod učinkovitosti definisan za ovo ispitivanje bio je kombinovani kriterij odgovora koji se sastojao od poboljšanja kapaciteta tjelesne aktivnosti (mjereno testom šestominutnog hoda) u 12 sedmica za najmanje 10% u odnosu na početnu vrijednost, i poboljšanja za najmanje jednu NYHA klasu u 12 sedmica u odnosu na početnu vrijednost te izostanka pogoršanja plućne hipertenzije ili smrti u bilo kojem trenutku prije isteka 12 sedmica. Stopa pacijenata sa odgovorom na iloprost je iznosila 16,8% (17/101), dok je stopa pacijenata sa odgovorom u grupi koja je primala placebo iznosila 4,9% (5/102) (p=0,007).

U grupi koja je primala iloprost prosječna promjena u udaljenosti hodanja tokom 6 minuta u odnosu na početnu vrijednost nakon 12 sedmica liječenja bila je povećanje za 22 metra (- 3,3 metra u grupi koja je primala placebo, bez korekcije podataka za smrtno ishode ili nedostajuće vrijednosti).

U grupi koja je primala iloprost NYHA klasa se poboljšala kod 26% pacijenata (placebo: 15%) (p=0,032), kod 67,7% pacijenata nije bilo promjene (placebo: 76%), dok je kod 6,3% pacijenata došlo do pogoršanja stanja (placebo: 9%). Invazivni hemodinamički parametri su procijenjeni na početku i nakon 12 sedmica liječenja.

Analiza podgrupa je pokazala da učinak liječenja na rezultate testa šestominutnog hoda u odnosu na placebo nije zabilježen u podgrupi pacijenata sa sekundarnom plućnom hipertenzijom.

U podgrupi od 49 pacijenata sa primarnom plućnom hipertenzijom koji su 12 sedmica liječeni sa inhaliranim iloprostom (46 pacijenata u grupi koja je primala placebo) zabilježeno je prosječno povećanje rezultata testa šestominutnog hoda od 44,7 metara u odnosu na početnu prosječnu vrijednost od 329 metara, dok je u grupi koja je primala placebo zabilježena promjena od - 7,4 metara u odnosu na početnu prosječnu vrijednost od 324 metra (bez korekcije podataka za smrtno ishode ili nedostajuće vrijednosti).

Pedijatrijska populacija

Kod djece sa plućnom hipertenzijom nije provedeno ispitivanje sa lijekom Ventavis.

5.2. Farmakokinetičke karakteristike

Apsorpcija

Kada se iloprost pri koncentraciji od 10 mikrograma/ml primjenjuje putem inhalacije kod pacijenata sa plućnom hipertenzijom ili zdravih dobrovoljaca (doza iloprosta u nastavku za usta: 5 mikrograma: vrijeme inhalacije između 4,6 i 10,6 minuta), na kraju inhalacije zabilježene su srednje vrijednosti maksimalnih koncentracija u serumu od oko 100 do 200 pikograma/ml. Te koncentracije se smanjuju uz poluvrijeme između oko 5 i 25 minuta. Unutar 30 minuta do 2 sata nakon završetka inhalacije, iloprost se ne može otkriti u središnjem odjeljku (granica za određivanje je 25 pikograma/ml).

Distribucija

Nisu provedena ispitivanja nakon inhalacije.

Nakon intravenske infuzije, prividni volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže iznosio je od 0,6 do 0,8 l/kg kod zdravih ispitanika. Ukupno vezivanje iloprosta na proteine plazme ne zavisi od koncentracije u rasponu od 30 do 3000 pikograma/ml i iznosi oko 60%, od čega je 75% zbog vezivanja na albumin.

Biotransformacija

Nisu provedena ispitivanja koja bi istraživala metabolizam iloprosta nakon inhalacije lijeka Ventavis.

Nakon intravenske primjene, iloprost se u velikoj mjeri metabolizira putem β -oksidacije karboksilnog bočnog lanca. Nepromijenjena supstanca se ne izlučuje. Glavni metabolit je tetranor-iloprost, koji se nalazi u urinu u slobodnom i konjugiranom obliku. Tetranor-iloprost je farmakološki neaktivan, što je dokazano u ispitivanjima na životinjama. Rezultati *in vitro* ispitivanja su otkrili da metabolizam koji zavisi od CYP 450 igra samo malu ulogu u biotransformaciji iloprosta. Dodatna *in vitro* ispitivanja pokazuju da je metabolizam iloprosta u plućima sličan nakon intravenske primjene ili inhalacije.

Eliminacija

Nisu provedena ispitivanja nakon inhalacije.

Kod ispitanika sa normalnom funkcijom bubrega i jetre, dispozicija iloprosta nakon intravenske infuzije u većini slučajeva karakteriše se dvofaznim profilom sa prosječnim poluvremenom od 3 do 5 minuta, odnosno od 15 do 30 minuta. Ukupni klirens iloprosta iznosi oko 20 ml/kg/min, što ukazuje na ekstrahepatički doprinos metabolizmu iloprosta.

Ispitivanje masene bilance je provedeno primjenom ³H-iloprosta kod zdravih ispitanika. Nakon intravenske infuzije, oporavak ukupne radioaktivnosti iznosi 81%, a odgovarajući oporavak u urinu i stolici iznosi 68%, odnosno 12%. Metaboliti se izlučuju iz plazme i urina u 2 faze, za koje su izračunata poluvremena od oko 2 sata i 5 sati (plazma) te 2 sata i 18 sati (urin).

Druge posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

U ispitivanju sa intravenskom infuzijom iloprosta, pacijenti sa zatajenjem bubrega u završnoj fazi koji su podvrgnuti intermitentnoj dijalizi pokazali su značajno niži klirens (srednja vrijednost CL= 5 ± 2 ml/min/kg) od onog koji je zabilježen kod pacijenata sa zatajenjem bubrega koji nisu podvrgnuti intermitentnoj dijalizi (srednja vrijednost CL= 18 ± 2 ml/min/kg).

Oštećenje funkcije jetre

Pošto se iloprost u velikoj mjeri metabolizira putem jetre, promjene u funkciji jetre utječu na razine aktivne supstance u plazmi. U intravenskom ispitivanju dobiveni su rezultati od 8 pacijenata koji su imali cirozu jetre. Procijenjeni prosječni klirens iloprosta je iznosio 10 ml/min/kg.

Spol

Spol nije od kliničkog značaja za farmakokinetiku iloprosta.

Stariji

Farmakokinetika kod starijih pacijenata nije ispitivana.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Sistemska toksičnost

U ispitivanjima akutne toksičnosti, jednostruke intravenske i oralne doze iloprosta su izazvale teške simptome intoksikacije ili smrt (intravenski) u dozama oko dva reda veličine iznad intravenske terapijske doze. S obzirom na visoku farmakološku potentnost iloprosta i apsolutne doze potrebne u svrhe liječenja, rezultati dobiveni u ispitivanjima akutne toksičnosti nisu ukazivali na rizik od akutnih neželjenih efekata kod ljudi. Kao što se očekuje za prostaciklin, iloprost je izazvao hemodinamičke učinke (vazodilataciju, crvenilo kože, hipotenziju, inhibiciju funkcije trombocita, respiratorni distres) i opće znakove intoksikacije, kao što su apatija, poremećaji u hodu i posturalne promjene.

Kontinuirana intravenska/subkutana infuzija iloprosta do 26 sedmica kod glodavaca i neglodavaca nije izazvala nikakvu toksičnost za organe pri razinama doze koje prelaze terapijsku sistemska izloženost kod ljudi između 14 i 47 puta (na temelju razina u plazmi). Zabilježeni su samo očekivani farmakološki učinci, kao što su hipotenzija, crvenilo kože, dispneja, povećana pokretljivost crijeva.

U ispitivanju hronične inhalacije kod štakora tokom 26 sedmica, najveća postignuta doza od 48,7 mikrograma/kg/dan označena je kao "razina bez zabilježenih neželjenih efekata" (NOAEL, *eng. no observed adverse effect level*). Sistemske izloženosti premašile su za više od 10 puta terapijske izloženosti kod ljudi nakon inhalacije (C_{max} , kumulativni AUC).

Genotoksični potencijal, tumorogenost

In vitro (bakterijske stanice, stanice sisara, ljudski limfociti) i *in vivo* ispitivanja (mikronukleus test) genotoksičnih učinaka nisu dali nikakve dokaze mutagenog potencijala.

U ispitivanjima tumorogenosti kod štakora i miševa nije zabilježen tumorogeni potencijal iloprosta.

Reproduktivna toksičnost

U ispitivanjima embriotoksičnosti i fetotoksičnosti kod štakora kontinuirana intravenska primjena iloprosta je dovela do anomalija članka prsta na prednjim šapama kod nekoliko fetusa/mladunaca nezavisno od doze.

Te promjene se ne smatraju kao teratogeni učinci, ali su najvjerojatnije povezane sa retardacijom rasta koju iloprost izaziva u završnoj fazi organogeneze zbog hemodinamičkih promjena u fetoplacentalnoj jedinici. Nije zabilježen poremećaj u postnatalnom razvoju i reprodukcije u potomstvu, što ukazuje na to da je uočena retardacija kod štakora kompenzirana tokom postnatalnog razvoja. U usporedivim ispitivanjima embriotoksičnosti kod zečeva i majmuna nisu zabilježene takve anomalije na prstima ili druge anomalije velikih struktura, čak niti nakon značajno većih razina doze koje su višestruko premašile dozu kod ljudi. Kod štakora je zabilježeno izlučivanje niskih razina iloprosta i/ili metabolita u mlijeko (manje od 1% doze iloprosta primjenjene intravenski). Nije zabilježen poremećaj u postnatalnom razvoju i reprodukciji kod životinja izloženih lijeku tokom dojenja.

Lokalna tolerancija, kontaktna senzibilizacija i antigeni potencijal

U ispitivanjima inhalacije kod štakora primjena formulacije iloprosta sa koncentracijom od 20 mikrograma/ml do 26 sedmica nije izazvala nikakvu lokalnu iritaciju gornjeg i donjeg dijela respiratornog trakta.

Ispitivanje senzibilizacije kože (test maksimizacije) i ispitivanje antigenosti kod zamoraca nisu pokazali potencijal za senzibilizaciju.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Spisak pomoćnih supstanci

Trometamol
96%-tni etanol
Natrijev hlorid
Hidrohlordna kiselina (za podešavanje pH)
Voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati sa drugim lijekovima.

6.3. Rok trajanja

4 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek je potrebno čuvati na temperaturi do 30°C.

6.5. Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja kontejnera

Bezbojne ampule od 3 ml, od stakla tipa I, koje sadrže 2 ml otopine za atomizator, označene sa dva prstena u boji (bijeli - ružičasti).

Pakovanje sadrži 90 ampula.

6.6. Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

Za svaku inhalaciju, sadržaj jedne otvorene ampule lijeka Ventavis se mora neposredno prije primjene u potpunosti prenijeti u komoru za lijek.

Nakon svake inhalacije, ostatak otopine u atomizatoru se mora odbaciti. Dodatno, treba pažljivo slijediti upute za higijenu i čišćenje atomizatora priložene od strane proizvođača uređaja.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal treba zbrinuti u skladu sa lokalnim zahtjevima.

6.7. Režim izdavanja lijeka

Lijek se primjenjuje u zdravstvenoj ustanovi sekundarnog ili tercijarnog nivoa.

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA:

(administrativno sjedište)

Bayer Aktiengesellschaft
Kaiser-Wilhelm-Allee 1
51373 Leverkusen, Njemačka

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA:

(mjesto puštanja lijeka u promet)

Berlimed S.A.
Francisco Alonso 7
Polígono Industrial Santa Rosa
28806 Alcalá de Henares, Madrid

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA:

(mjesto puštanja lijeka u promet)

Bayer farmacevtska družba d.o.o.

Bravničarjeva ulica 13

1000 Ljubljana, Slovenija

NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Bayer d.o.o. Sarajevo

Trg solidarnosti 2a, Sarajevo

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

04-07.3-2-4987/21 od 22.06.2022.

9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA

13.09.2023.godine