

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

VENTAVIS® 20 mcg/mL nebulizatör için çözelti içeren ampul
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: 1 mL nebulizatör çözeltisi 20 mikrogram iloprost (27 mcg iloprost trometamol olarak) içerir.

Yardımcı madde(ler): 1 mL sulu çözeltide;

Etanol % 96 1,62 mg
Sodyum klorür 9 mg (3,45 mg sodyum)

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Nebulizatör için çözelti içeren ampul
Berrak, renksiz çözelti

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

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

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

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Tıbbi ürün	Kullanıma uygun inhalasyon cihazı (nebulizatör)
Ventavis 20 mikrogram/mL	Breelib

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Önerilen doz

Yetişkinler:

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

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

5 mikrogram dozunda idame tedavisi alan ve uzamış tedavi zamanlarına defalarca ihtiyaç duyan hastaların (bu durum inhalasyonun tamamlanamamasına yol açabilir) VENTAVIS 20 mikrogram/mL'ye geçmesi düşünülebilir.

İki kat iloprost konsantrasyonunun daha hızlı alınmasında akut toleransın kontrolü için VENTAVIS 10 mikrogram/mL tedavisinden VENTAVIS 20 mikrogram/mL tedavisine geçiş, tedaviyi gerçekleştiren doktorun gözetiminde yapılmalıdır.

Tedavi süresi:

Tedavinin süresi klinik koşullara bağlıdır ve doktorun takdirine bırakılır.

Uygulama şekli:

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

VENTAVIS, nebulizasyon yoluyla inhalasyon kullanımı içindir.

Kullanıma hazır VENTAVIS nebulizer çözelti, uygun bir inhalasyon cihazı (nebulizatör) ile uygulanır (aşağıya ve Bölüm 6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler'e bakınız).

Bir nebulizatörde stabilize olan hastalar, tedaviyi gerçekleştiren hekimin gözetimi olmaksızın başka bir nebulizatöre geçmemelidir; çünkü farklı nebulizatörlerin kısmen farklı fiziksel özelliklere sahip aerosoller ürettikleri ve çözelti daha hızlı serbest bıraktıkları gösterilmiştir (bkz. Bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler).

VENTAVIS'in istemeden inhalasyon riskini minimuma indirmek için odanın havalandırılması önerilir.

• Breelib

Breelib, küçük, elde tutulabilir, pille çalışan, nefes ile aktive olan, titreşimli elek teknolojisi sistemidir.

Breelib nebulizatörün ağız parçasından VENTAVIS 10 mikrogram/mL çözeltisi (1 ampul) ile 2,5 mikrogram ve VENTAVIS 20 mikrogram/mL çözelti ile 5 mikrogram iloprost serbest bırakılır.

VENTAVIS ile tedavinin başlangıcında ya da hasta alternatif bir cihazdan geçiş yaptığında, ilk inhalasyon 1 mL ampul VENTAVIS 10 mikrogram/mL çözelti ile yapılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). Eğer VENTAVIS 10 mikrogram/mL ile inhalasyon iyi tolere ediliyorsa, doz VENTAVIS 20 mikrogram/mL kullanılarak artırılmalı ve bu dozda devam edilmelidir. VENTAVIS 20 mikrogram/mL'nin düşük tolerabilitesi durumunda ise doz, 1 mL ampul VENTAVIS 10 mikrogram/mL çözelti kullanılarak azaltılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Breelib nebulizatör ile bir inhalasyon seansının süresi yaklaşık 3 dakikadır. Bu da diğer nebulizatörler ile karşılaştırıldığında ilacın Breelib'den daha hızlı serbest bırakıldığını göstermektedir.

Dozun ve inhalasyon hızının iyi tolere edildiğinden emin olmak amacıyla, VENTAVIS tedavisine başlatılan ya da alternatif bir cihazdan Breelib'e geçiş yapan hastalar tedaviyi gerçekleştiren hekim tarafından yakından takip edilmelidir.

Breelib nebulizatörü kullanırken cihaz ile verilen kullanım talimatları takip edilmelidir. Kullanımdan hemen önce ilaç haznesi VENTAVIS ile doldurulmalıdır.

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**Böbrek yetmezliği:**

Kreatinin klerensi > 30 mL/dakika (serum kreatininden Cockcroft ve Gault formülü kullanılarak hesaplanarak) olan hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur. Kreatinin klerensi ≤ 30 mL/dakika olan hastalar klinik çalışmalarda incelenmemiştir. İntravenöz olarak

uygulanan iloprost ile elde edilen veriler diyaliz gerektiren böbrek yetmezliği olan hastalarda eliminasyonun düşük olduğunu göstermektedir. Bu nedenle karaciğer yetmezliği olan hastalardaki doz önerileri aynen uygulanmalıdır. Doz önerileri için bkz. Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli- Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler/Karaciğer yetmezliği.

Karaciğer yetmezliği:

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

Gün boyunca istenmeyen birikimi engellemek için, başlangıç doz titrasyonu sırasında bu hastalara özel dikkat gösterilmelidir. Başlangıçta 3-4 saatlik doz aralıkları ile VENTAVIS 10 mikrogram/mL kullanılarak 2,5 mikrogramlık dozlar uygulanmalıdır (günde en fazla 6 uygulamaya karşılık olarak). Bundan sonra, bireysel tolerabiliteye göre doz aralıkları dikkatli bir şekilde kısaltılabilir. Şayet 5 mikrograma kadar bir doz artışı endikasyonu varsa, başlangıçta yine 3-4 saatlik doz aralıkları seçilmeli ve bireysel tolerabiliteye göre kısaltılmalıdır. İloprostun günlerce süren tedaviyi takiben birikimi, ürünün kullanımına gece ara verilmesi nedeni ile olası değildir.

Pediyatrik popülasyon:

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

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

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda iloprostun farmakokinetiği araştırılmamıştır.

4.3. Kontrendikasyonlar

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

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

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

Hipotansiyon:

VENTAVIS'e başlanırken kan basıncı kontrol edilmelidir. Düşük sistemik kan basıncı olan hastalarda ve postural hipotansiyonu olan hastalarda veya kan basıncı düzeylerini düşüren ilaçlar alan hastalarda daha ileri hipotansiyonu önlemeye dikkat edilmelidir. 85 mmHg'den düşük sistolik kan basıncı olan hastalarda VENTAVIS başlanmamalıdır.

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

Senkop:

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

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

Solunum yolu hastalıkları olan hastalar:

VENTAVIS özellikler bronşiyal hiperaktivitesi olan hastalarda bronkospazmın indüklenme riskine neden olabilir (bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler). Ayrıca, VENTAVIS'in faydası eşzamanlı Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) ve şiddetli astımı olan hastalarda belirlenmemiştir. Eşzamanlı akut pulmoner enfeksiyonlar, KOAH ve şiddetli astımı olan hastalar dikkatli bir şekilde izlenmelidir.

Pulmoner veno-oklüzif hastalık

Pulmoner vazodilatörler pulmoner veno-oklüzif hastalığı olan hastaların kardiyovasküler durumunu anlamlı şekilde kötüleştirebilir. Pulmoner ödem belirtileri meydana gelirse eşlik eden pulmoner veno-oklüzif hastalık olasılığı değerlendirilmeli ve VENTAVIS ile tedavi kesilmelidir.

Tedaviye ara verilmesi:

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

Böbrek ve karaciğer yetmezliği olan hastalar:

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

Serum glukoz düzeyleri:

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

İstenmeyen maruziyet:

Kaza maruziyetini azaltmak için, VENTAVIS'in inhalasyon-tetiklenmiş sistemleri olan nebulizatörler (Breelib) ile birlikte kullanılması ve odanın iyi havalandırılması önerilmektedir.

Yenidoğanlar, bebekler ve gebe kadınlar VENTAVIS kullanılırken aynı odada bulunmamalıdır.

Göz ve Deri ile Temas, Oral Kullanım:

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

Breelib nebulizatöre geçiş:

Breelib nebulizatör kullanımına ilişkin veriler sınırlıdır. Alternatif bir cihazdan Breelib nebulizatöre geçiş yapan hastalar için, Breelib'in sağladığı daha hızlı inhalasyonun iyi tolere edildiğinden emin olmak üzere, ilk inhalasyon ağız parçasından 2,5 mikrogram iloprost veren VENTAVIS 10 mikrogram/mL (1mL ampul) ile ve yakın tıbbi gözetim altında yapılmalıdır. Hastalar, alternatif bir cihazla inhale edilen 5 mikrogram ile stabil olmuş olsa dahi, ilk doz 2,5 mikrogram olarak uygulanmalıdır (bkz. Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli).

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

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

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

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

İloprost trombosit fonksiyonlarını inhibe ettiğinden, aşağıdaki maddeler ile beraber kullanılması kanama riskini arttırabilir:

- antikoagülanlar
 - heparin,
 - oral antikoagülanlar (kumarin tipi veya doğrudan),
- veya diğer trombosit agregasyon inhibitörleri
 - asetilsalisilik asit,
 - non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar,
 - pentoksifilin gibi seçici olmayan fosfodiesteraz inhibitörleri,
 - silostazol veya anagrelid gibi seçici fosfodiesteraz 3 (PDE3) inhibitörleri,
 - tiklopidin,
 - klopidoğrel,
 - glikoprotein IIb/IIIa antagonistleri,
 - absiksimab,
 - eptifibatid,
 - tirofiban,
 - defibrotid.

Antikoagülan veya trombosit agregasyon inhibitörlerini kullanan hastaların geçerli tıbbi uygulama doğrultusunda dikkatli biçimde izlenmesi önerilmektedir. 8 günlük bir dönem boyunca günde 300 mg'a kadar asetilsalisilik asit ile oral ön tedavinin iloprostun farmakokinetiği üzerinde herhangi bir etkisi olmamıştır.

İnsan çalışmalarının sonuçları hastalarda iloprost infüzyonunun digoksinin multipl oral dozunun farmakokinetiğini etkilemediği ve iloprostun beraber verilen doku plazminojen aktivatörünün (t-PA) farmakokinetiğini etkilemediğini göstermiştir.

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon:

VENTAVIS'in 18 yaş altındaki hastalarda etkililik ve güvenliliği kanıtlanmamıştır. Kontrollü klinik çalışmalardan elde edilen herhangi bir veri yoktur. Bu nedenle VENTAVIS 18 yaş altındaki hastalarda kullanılmamalıdır

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar VENTAVIS ile tedavi sırasında etkili doğum kontrol yöntemleri kullanılmalıdır.

Gebelik dönemi

VENTAVIS'in gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Eğer tedavi sırasında hamilelik meydana gelirse, VENTAVIS sadece dikkatli bir risk-yarar değerlendirilmesinin ardından kullanılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Pulmoner hipertansiyonlu (PH) kadınlar, hastalığı tehdit edici şekilde şiddetlendirmeye neden olabileceğinden gebelikten kaçınılmalıdır.

Hayvan çalışmaları üreme etkilerini göstermiştir (bkz. Klinik öncesi güvenlilik verileri).

İloprostun gebe kadınlarda kullanımına ilişkin veriler sınırlıdır. Eğer gebelik meydana gelirse, potansiyel maternal fayda dikkate alındığında, gebelik sırasında VENTAVIS'in kullanılması, sadece dikkatli fayda-risk değerlendirmesini takiben, gebelik sırasında bilinen pulmoner hipertansiyon risklerine rağmen gebeliğe devam etmeyi seçen kadınlarda değerlendirilmelidir.

Yenidoğanlar, bebekler ve gebe kadınlar VENTAVIS kullanılırken aynı odada bulunmamalıdır.

Laktasyon dönemi

İloprost/metabolitlerin anne sütüne geçip, geçmediği bilinmemektedir. Klinik olmayan verilerden elde edilen kanıtlar, iloprost ve / veya metabolitlerinin düşük bir oranda süt ile atıldığını göstermektedir. Bu nedenle VENTAVIS ile tedavi sırasında emzirmeden kaçınılmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Hayvan çalışmaları iloprostun fertilite üzerinde zararlı etkisi olmadığını göstermiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

4.8. İstenmeyen etkiler

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

İloprost'un inhalasyon ile verilmesinden kaynaklanan öksürük gibi lokal etkilere ilave olarak iloprost ile görülen yan etkiler prostaglandinlerin farmakolojik özellikleri ile alakalıdır. Klinik araştırmalar esnasında en sık görülen advers reaksiyonlar vazodilatasyon (hipotansiyon dahil), baş ağrısı ve öksürüğü kapsar. En ciddi advers reaksiyonlar hipotansiyon, kanama olayları ve bronkospazmdır.

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

Advers ilaç reaksiyonları, sıklık derecesine göre listelenmektedir. Şu terimler ve sıklık dereceleri kullanılmıştır: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ile $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ile $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ile $< 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Her sıklık grubunda istenmeyen etkiler azalan ciddiyete göre sunulmuştur.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok yaygın : Kanama olayları*[§]

Bilinmiyor : Trombositopeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Aşırı duyarlılık

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Baş ağrısı

Yaygın: Baş dönmesi

Kardiyak hastalıklar

Yaygın: Taşikardi, palpasyon

Vasküler hastalıklar

Çok yaygın: Vazodilatasyon, kızarma

Yaygın: Hipotansiyon*, senkop[§]

Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar

Çok yaygın: Öksürük, göğüste rahatsızlık hissi/göğüs ağrısı

Yaygın: Dispne, faringolaringeal ağrı, boğaz tahrişi

Bilinmiyor: Bronkospazm*, hırıltılı solunum, nazal konjesyon

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: Bulantı

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

Bilinmiyor: Disguzi

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Döküntü

Kas - iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Çok yaygın: Çene ağrısı/trismus

Yaygın: Sırt ağrısı

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Çok yaygın: Periferel ödem[§]

* Hayatı tehdit edici ve/ veya ölümcül vakalar bildirilmiştir.

§ “Seçili advers reaksiyonların tanımı” bölümüne bakınız.

Seçili advers reaksiyonların tanımı

Pulmoner hipertansiyonlu hastalardan beklendiği gibi senkop siktir ve sıklığı tedavi grupları arasında önemli farklılık göstermemiştir. Artan senkop varlığı hastalığın bozulması veya ürünün yetersiz etkililiğe sahip olması ile ilişkili olabilir (bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Yüksek oranda, antikoagülan ek tedavisi de alan bu hasta grubundan beklendiği gibi kanama olayları da (çoğunlukla epistaksis ve hematoma) siktir. Kanama riski trombosit agregasyon inhibitörleri veya antikoagülanları beraber kullanan hastalarda artabilir (Bkz. Bölüm 4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri). Ölümcül serebral ve intrakranial kanama vakaları bildirilmiştir.

Klinik çalışmalarda, iloprost kullanan hastaların %12,2'sinde ve plasebo kullanan hastaların %16,2'sinde periferel ödem bildirilmiştir. Periferel ödem bu hastalığın çok sık görülen bir semptomu olmakla birlikte, tedaviye bağlı olarak da meydana gelebilir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Semptomlar

Doz aşımı olguları bildirilmiştir. Doz aşımı semptomları esas olarak iloprostun vazodilatör etkisi ile ilgilidir. Doz aşımının ardından sıklıkla gözlemlenen semptomlar baş dönmesi, baş ağrısı, ateş basması, bulantı, çene ağrısı ya da sırt ağrısıdır. Hipotansiyon, kan basıncında artış, bradikardi ya da taşikardi, kusma, ishal ve eklem ağrısı da görülebilir.

Tedavi

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antitrombotik ajanlar, heparin hariç trombosit agregasyon inhibitörleri

ATC kodu: B01A-C11

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

- Trombosit agregasyonunun, trombosit adhezyonunun ve salıverilme reaksiyonunun (trombositlerde bulunan ve primer hemostazı başlatan spesifik granüllerin salınımı) inhibisyonu
- Arteriyol ve venüllerin dilatasyonu
- Kapiler dansitede artış ve mikrosirkülasyonda serotonin veya histamin gibi mediyatörlerle oluşan artmış vasküler permeabilitenin azalması

- Endojen fibrinolitik potansiyelin stimülasyonu
- Hasarlı dokuda lökosit akümülyasyonunun ve bir endotel lezyonu sonrasında lökosit adhezyonunun inhibisyonu gibi anti-inflamatuvar etkiler ve tümör nekroz faktörünün salıverilmesinin azalması.

VENTAVIS'in inhalasyonu sonrası farmakolojik etkiler:

Pulmoner arteriyel yatağın direkt vazodilatasyonu ardından pulmoner arter basıncı, pulmoner vasküler rezistans, kardiyak debi ve miks venöz oksijen satürasyonunda anlamlı şekilde düzelme meydana gelir.

Küçük, randomize, çift kör, plasebo kontrollü 12 haftalık bir çalışmada (STEP çalışması), en az 16 hafta boyunca günde iki kez 125 mg bosentan ile tedavi edilen ve kayıt öncesinde hemodinamik koşullar açısından stabil olan 34 hasta, 10 mikrogram/mL'lik (uyanık olunan saatlerde günde 6 ile 9 kez 5 mikrograma kadar) konsantrasyonda iloprost inhalasyonu ilavesini tolere etmiştir. Ortalama günlük inhale edilen doz 27 mikrogramdır ve günde ortalama inhalasyon sayısı 5,6'dır. Eşzamanlı bosentan ve iloprost alan hastalarda güvenilirlik eğilimleri sadece iloprost alan hastalarda yapılan faz 3 çalışmasından elde edilenlerle uyumludur. Örnekleme büyüklüğü sınırlı olduğundan ve çalışma kısa süreli olduğundan ilişkinin etkililiği hakkında güvenilir bir sonuç çıkarılamamaktadır.

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

Pulmoner hipertansiyonu olan yetişkin hastalarda etkililik

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

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

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

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

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

Pediyatrik popülasyon:

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

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Pulmoner hipertansiyonu olan hastalara veya sağlıklı gönüllülere inhalasyon yolu ile 10 mikrogram/mL iloprost uygulandığında (ağızlıkta iloprost dozu: 5 mikrogram, inhalasyon süresi: 4,6-10,6 dak) inhalasyon sonunda 100-200 pikogram/mL pik serum düzeyleri gözlenmiştir. Yarılanma ömrü 5-25 dak'dır. İnhalasyon bitimi sonrası 30 dak 2 saat içinde iloprost merkez kompartmanda bulunmaz (nicelik sınırı 25 pikogram/ mL).

Dağılım:

İnhalasyonu takiben çalışma yürütülmemiştir.

İntravenöz infüzyonu takiben sağlıklı kişilerde belirgin kararlı durum dağılım hacmi 0,6-0,8 l/kg'dır. İloprostun total plazma proteinine bağlanması 30-3000 pikogram/mL aralığında konsantrasyondan bağımsızdır ve yaklaşık % 60 kadardır, bunun da % 75'i albumin bağlanmasından kaynaklıdır.

Biyotransformasyon:

İloprostun metabolizmasını incelemek amacıyla VENTAVIS'in inhalasyonunu takiben çalışma yürütülmemiştir.

İntravenöz uygulama sonrasında iloprost karboksil yan zincirinin β -oksidasyonu ile metabolize olur. Madde değişmeden atılmaz. Ana metaboliti olan tetranor-iloprost, idrarda konjuge formda ve serbest şekilde bulunur. Hayvan çalışmalarında gösterildiği gibi tetranor-iloprost farmakolojik olarak inaktiftir. *In vitro* çalışmaların sonuçları CYP 450 bağımlı metabolizmanın iloprostun biyotransformasyonunda yalnızca küçük bir rol oynadığını göstermektedir. Başka *in vitro* çalışmalar da akciğerde iloprost metabolizmasının intravenöz uygulama veya inhalasyon sonrasında benzer olduğunu göstermektedir.

Eliminasyon:

İnhalasyonu takiben çalışma yürütülmemiştir.

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

Sağlıklı gönüllülerde ^3H -iloprost kullanılarak bir kütle-denge çalışması yapılmıştır. İntravenöz infüzyonu takiben belirlenen toplam radyoaktivite % 81 olup bunun % 68'i

idrarda, % 12'si ise feçeste tespit edilmiştir. Metabolitler plazmadan ve idrarla 2 fazlı elimine edilirler. Yarılanma ömürleri yaklaşık 2 ve 5 saat (plazma) ile 2 ve 18 saat (idrara) olarak hesaplanmıştır.

Farklı nebulizatörler ile kullanım sonrasında farmakokinetik

Breelib nebulizatörü:

Stabil olarak VENTAVIS 10 mikrogram/mL'yi I-Neb ile inhale eden 27 hasta ile yürütülen randomize, çapraz geçiş çalışmasında Breelib veya I-Neb AAD nebulizatörü ile 2,5 veya 5 mikrogram iloprost tekli dozlarının inhalasyonunu takiben iloprostun farmakokinetiği araştırılmıştır. Bu dozların Breelib ile inhalasyonunun ardından maksimum plazma konsantrasyonu (C_{maks}) ve sistemik maruziyet (EAA (0- t_{son})) doz orantılı olarak artmıştır.

Breelib kullanılarak VENTAVIS 20 mikrogram/mL olarak uygulanan 5 mikrogram iloprostun inhalasyonundan sonra C_{maks} ve EAA (0- t_{son}), aynı dozun VENTAVIS 10 mikrogram/mL ve I-Neb AAD sistemi kullanılarak inhalasyonuna kıyasla sırasıyla %77 ve %42 daha yüksektir. Bununla birlikte Breelib ile inhalasyondan sonra iloprostun C_{maks} ve EAA (0- t_{son}) değeri halen, farklı çalışmalarda diğer inhalasyon cihazları kullanılarak VENTAVIS 10 mikrogram/mL ile gözlenen değerler aralığı içindedir.

I-Neb AAD nebulizatör:

19 sağlıklı yetişkin erkek ile yürütülen randomize, çapraz geçiş çalışmasında, I-Neb ile VENTAVIS 10 mikrogram/mL ve VENTAVIS 20 mikrogram/mL (ağız parçasında 5 mcg iloprost dozu) tekli dozlarının inhalasyonunu takiben inhalasyon süresinin genişletilmesinde iloprostun spesifik çalışma koşulları altındaki farmakokinetiği araştırılmıştır. VENTAVIS 10 mikrogram/mL'ye kıyasla VENTAVIS 20 mikrogram/mL inhalasyonunu takiben benzer sistemik maruziyet (EAA (0- t_{son})) ve yaklaşık %30 daha yüksek maksimum serum düzeyi (C_{maks}) gözlenmiştir. Bu da VENTAVIS 20 mikrogram/mL ile daha kısa inhalasyon süresi gözlemlendiğini doğrulamaktadır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

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

Karaciğer yetmezliği:

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

Cinsiyet:

Cinsiyet, iloprostun farmakokinetiğinde klinik önem taşımaz.

Yaşlılar:

Yaşlı hastalarda iloprostun farmakokinetiği araştırılmamıştır.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Sistemik toksisite

Akut toksisite çalışmalarında , iloprost terapötik-IV dozunun 2 katı büyüklüğündeki tekli intravenöz ve oral dozların ciddi intoksikasyon veya ölümlerle IV sonuçlanabileceği

gösterilmiştir. İloprostun yüksek farmakolojik gücü ve terapötik amaçlar için gerekli olan mutlak dozlar düşünüldüğünde akut toksisite çalışmalarından elde edilen sonuçlar, insanda akut yan etki riski oluşturmadığına işaret etmektedir. Bir prostasiklinden beklenebileceği gibi iloprost hemodinamik etkiler (vazodilatasyon, ciltte kızarma, hipotansiyon, trombosit fonksiyonlarının inhibisyonu, solunum rahatsızlığı) ve apati, yürüyüş bozukluğu ve postüral değişiklikler gibi genel intoksikasyon belirtileri oluşturur.

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

Sıçanlarda yapılan 26 haftadan uzun süreli bir kronik inhalasyon çalışmasında elde edilebilen en yüksek doz olan 48,7 mikrogram/kg/gün, "yan etki görülmemiş seviye (NOAEL)" olarak belirlenmiştir. Sistemik maruziyetler inhalasyondan sonra insanlarda görülen terapötik maruziyetleri 10 kattan fazla aşmıştır (C_{maks} , kümülatif EAA).

Genotoksik potansiyel, tümorijenisite

Genotoksik etkiler için yapılan *in vitro* (bakteri, memeli hücreleri ve insan lenfositleri) ve *in vivo* (mikronukleus testi) çalışmalarda mutajenik potansiyele dair bir kanıt bulunamamıştır. Tümorijenisite çalışmalarında iloprostun sıçan ve farelerde tümorijenik potansiyeli gözlenmemiştir.

Üreme toksikolojisi

Sıçanlarda yapılan embriyo- ve fetotoksisite çalışmalarında iloprostun devamlı olarak intravenöz uygulanması dozdan bağımsız olarak bazı köpek yavrularında ön pençelerde tek parmak anomalilerine yol açmıştır. Bu belirtiler teratojenik etkiler olarak değerlendirilmez, ancak, büyük olasılıkla fetoplasental üniteye hemodinamik değişiklikler nedeniyle geç organogenezde iloprost kaynaklı büyüme geriliği ile ilişkilidir. Yavrularda postnatal gelişim ve üreme performansında olumsuz bir etki olmamıştır. Bu da, sıçanlarda gözlemlenen gecikmenin doğum sonrası gelişme esnasında telafi edildiğini göstermektedir. Tavşan ve maymunlarda gerçekleştirilen karşılaştırmalı embriyotoksisite çalışmalarında insan dozunu defalarca aşan düzeyde fazla dozlarda bile bu tip bir parmak anomalisi veya kaba-yapısal anomali gözlenmemiştir. Sıçanlarda düşük düzeyde iloprost ve/veya metabolitlerinin süte geçişi gözlemlenmiştir (intravenöz olarak verilen iloprost dozunun %1'den azı). Laktasyon sırasında maruz bırakılmış hayvanlarda postnatal gelişim ve üreme performansında olumsuz etki gözlenmemiştir.

Lokal tolerans, kontakt hassasiyet ve antijenisite potansiyeli

Sıçanlardaki inhalasyon çalışmalarında 20 mikrogram/mL'lik iloprost konsantrasyonunun 26 haftadan fazla süre kullanımı üst ve alt solunum yolunda lokal bir irritasyona neden olmamıştır.

Kobaylarda dermal hassasiyet (maksimizasyon testi) ve antijenisite çalışması hassasiyet potansiyeli göstermemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Etanol

Hidroklorik asit

Sodyum klorür

Trometamol

Enjeksiyonluk su-

6.2. Geçimsizlikler

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

6.3. Raf ömrü

60 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

1 mL'lik çözelti içeren, iki renkli halka ile kodlanmış (sarı-kırmızı), Tip 1 renksiz cam ampuller

1 mL çözelti içeren ampuller (Breelib ile kullanım):

- Breelib sarf malzemesi seti (1 ağız parçası ve 1 nebulizatör başlığı içerir) ile birlikte ambalajlanan 168 (4x42) ampul

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

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

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

Her inhalasyondan sonra, nebulizatörde kalan çözelti atılmalıdır. Ek olarak, nebulizatör hijyeni ve temizliği ile ilgili cihaz üreticisi tarafından sağlanan talimatlara dikkatle uyulmalıdır.

Kullanım talimatları:

VENTAVIS'in istemeden inhalasyon riskini minimuma indirmek için odanın havalandırılması önerilir.

Breelib

Breelib nebulizatörü kullanırken cihaz ile verilen kullanım talimatları takip edilmelidir. Kullanımdan hemen önce ilaç haznesi VENTAVIS ile doldurulmalıdır.

Cihaz	Tıbbi ürün	Ağız parçasındaki iloprost dozu	Tahmini inhalasyon süresi
Breelib	VENTAVIS 20 mcg/mL (sarı ve kırmızı halkalı 1mL'lik ampul)	5 mcg	3 dakika

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Bayer Türk Kimya San. Ltd. Şti.

Fatih Sultan Mehmet Mah. Balkan Cad. No.53

34770 Ümraniye – İstanbul

Tel: (0216) 528 36 00

Faks: (0216) 645 39 50

8. RUHSAT NUMARASI

22/08/2017- 2017/608

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 22/08/2017

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ