

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Iloprost Zentiva 10 mikrogramů/ml roztok k rozprašování

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml roztoku obsahuje 10 mikrogramů iloprostu (jako iloprost-trometamol).

Pomocná látka se známým účinkem:

Jeden ml obsahuje 0,81 mg 96% ethanolu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Roztok k rozprašování.

Čirý a bezbarvý roztok bez viditelných částic.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčivý přípravek	Je třeba použít vhodné inhalační zařízení (rozprašovač)		
Iloprost Zentiva	Breelib	I-Neb AAD	Venta-Neb

Léčbu přípravkem Iloprost Zentiva má zahajovat a sledovat pouze lékař se zkušenostmi s léčbou plicní hypertenze.

Dávkování

Dávka na jedno inhalační podání

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

Denní dávka

Dávka k inhalačnímu podání má být aplikována 6-9krát denně podle individuální potřeby a snášenlivosti.

Trvání léčby

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

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce jater

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

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

Porucha funkce ledvin

U pacientů s clearance kreatininu > 30 ml/min (stanovenou podle hladiny 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. Údaje získané při intravenózním podávání iloprostu ukazují, že u pacientů se selháním ledvin vyžadujícím dialýzu je eliminace snížena. Proto je nutno použít stejná dávkovací doporučení jako u pacientů s poruchou funkce jater (viz výše).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost iloprostu u dětí ve věku do 18 let nebyla stanovena.

Nejsou dostupné žádné údaje z kontrolovaných klinických studií.

Způsob podání

Iloprost je určen k inhalačnímu podání ve formě rozprašovaného roztoku.

Pro minimalizaci náhodné expozice je doporučeno udržovat místnost dobře větranou.

Roztok k rozprašování Iloprost Zentiva připravený k použití se podává pomocí vhodného inhalačního zařízení (rozprašovače) (viz níže a bod 6.6).

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

- **Breelib**

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

Dávka v náustku rozprašovače Breelib je 2,5 mikrogramu přípravku Iloprost Zentiva 10 mikrogramů/ml (ampulka 1 ml).

Při zahájení léčby přípravkem Iloprost Zentiva nebo pokud pacient přechází z jiného inhalačního zařízení, je třeba provést první inhalaci s 1ml ampulkou přípravku Iloprost Zentiva 10 mikrogramů/ml (viz bod 4.4). Jestliže pacient inhalaci přípravku Iloprost Zentiva 10 mikrogramů/ml dobře snáší, má být

dávka zvýšena použitím jiných, na trhu dostupných přípravků obsahujících 20 mikrogramů/ml iloprostu. Tuto dávku je třeba udržovat. Pokud pacient vyšší dávku netoleruje, je třeba dávku snížit použitím 1ml ampulky přípravku Iloprost Zentiva 10 mikrogramů/ml (viz bod 4.4).

Délka trvání jednoho inhalačního podání rozprašovačem Breelib je přibližně 3 minuty.

Pacienti zahajující léčbu přípravkem Iloprost Zentiva nebo pacienti, kteří přechází z jiného rozprašovacího zařízení na Breelib, mají být pečlivě sledováni ošetřujícím lékařem, aby bylo zajištěno, že dávka a rychlost inhalace jsou dobře tolerovány.

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

- **I-Neb AAD**

Systém I-Neb AAD je přenosný, ruční rozprašovací systém využívající technologii vibrujícího síta. Tento systém vytváří kapénky pomocí ultrazvuku, který nutí roztok procházet sítím. Bylo prokázáno, že rozprašovač I-Neb AAD je vhodný pro podání přípravku Iloprost Zentiva 10 mikrogramů/ml. Hmotnostní střední aerodynamický průměr kapénky aerosolu (MMAD) měřený pomocí rozprašovacího systému I-Neb vybaveného řídicím diskem 10 byl kolem 2 mikrometrů.

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

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

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

Pro dávku 2,5 mikrogramu přípravku Iloprost Zentiva se používá medikační komůrka s červenou západkou společně s červeným řídicím diskem.

Pro dávku 5 mikrogramů přípravku Iloprost Zentiva se používá medikační komůrka s fialovou západkou společně s fialovým řídicím diskem.

Při každém inhalačním podání pomocí systému I-Neb AAD se obsah jedné 1ml ampulky přípravku Iloprost Zentiva přemístí těsně před použitím do medikační komůrky.

Léčivý přípravek	Dávkování	I-Neb AAD		Odhadovaný čas inhalace
		Západka medikační komůrky	Řídicí disk	
Iloprost Zentiva	2,5 µg	červená	červený	3,2 min
	5 µg	fialová	fialový	6,5 min

- **Venta-Neb**

Pro podání 2 ampulek přípravku Iloprost Zentiva se ukázal jako vhodný rozprašovač Venta-Neb, přenosný ultrazvukový rozprašovač napájený baterií. MMAD kapének aerosolu byl naměřen 2,6 mikrometru.

Při zahájení léčby přípravkem Iloprost Zentiva při použití zařízení Venta-Neb má být první inhalovaná dávka 2,5 mikrogramu iloprostu podaná v náustku rozprašovače použitím dvou 1ml ampulek přípravku Iloprost Zentiva. Jestliže pacient tuto dávku dobře snáší, dávkování má být zvýšeno na 5 mikrogramů iloprostu použitím dvou 1ml ampulek přípravku Iloprost Zentiva a tuto dávku pak udržovat. Pokud pacient dávku 5 mikrogramů netoleruje, je třeba ji snížit na 2,5 mikrogramu iloprostu.

Při každém inhalačním podání pomocí zařízení Venta-Neb se obsah dvou 1ml ampulek přípravku Iloprost Zentiva přemístí těsně před použitím do medikační komůrky.

Lze použít dva programy:

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

P2 Program 2: 2,5 mikrogramu léčivé látky v náustku, 10 inhalačních cyklů. Volbu předvoleného programu provádí lékař.

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

Pro dosažení optimální velikosti kapénky při podávání roztoku k rozprašování Iloprost Zentiva je třeba používat zelenou usměrňovací destičku. Podrobné informace naleznete v návodu k použití rozprašovače Venta-Neb.

Léčivý přípravek	Dávka iloprostu v náustku	Odhadovaný čas inhalace
Iloprost Zentiva	2,5 mikrogramů	4 min
	5 mikrogramů	8 min

Další rozprašovací systémy

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

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Stavy, kde by účinky přípravku Iloprost Zentiva na trombocyty mohly zvýšit riziko krvácení (např. aktivní peptické vředy, trauma, intrakraniální krvácení).
- Těžká ischemická choroba srdeční nebo nestabilní angina pectoris.
- Infarkt myokardu během posledních šesti měsíců.
- Dekompenzované srdeční selhání bez pečlivého lékařského dohledu.
- Těžké arytmie.
- Cerebrovaskulární příhody (např. tranzitorní ischemická ataka, cévní mozková příhoda) během posledních 3 měsíců.
- Plicní hypertenze při venookluzivní nemoci.
- 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 přípravku Iloprost Zentiva není doporučováno u pacientů s nestabilní plicní hypertenzí, s pokročilým pravostranným srdečním selháním. V případě zhoršení pravostranného srdečního selhání má být zváženo převedení na jiný léčivý přípravek.

Hypotenze

Na začátku léčby přípravkem Iloprost Zentiva má být zkontrolován krevní tlak. Opatrnost je nutná u pacientů s nízkým systémovým krevním tlakem a u pacientů s posturální hypotenzí nebo u pacientů, kteří užívají léčivé přípravky snižující krevní tlak, aby nedošlo k další hypotenzii. Léčba přípravkem Iloprost Zentiva se nemá zahajovat u pacientů se systolickým krevním tlakem nižším než 85 mmHg.

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

Synkopa

Plicní vazodilatační efekt inhalovaného iloprostu má krátké trvání (1-2 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, se mají vyvarovat jakékoliv nadměrné zátěže, například během tělesného cvičení. Před tělesnou námahou může být vhodné přistoupit k inhalaci. Zvýšený výskyt synkopy může být výrazem přestávek v terapii, nedostatečné účinnosti a/nebo zhoršení onemocnění. Má být zvážena potřeba upravit a/nebo změnit terapii (viz bod 4.8).

Pacienti s onemocněním respiračního traktu

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

Plicní venookluzivní nemoc

Plicní vazodilatancia mohou výrazně zhoršit kardiovaskulární stav pacientů s plicní venookluzivní nemocí. Pokud se objeví známky plicního edému, je třeba uvažovat o možné přítomnosti asociované plicní venookluzivní nemoci a léčba přípravkem Iloprost Zentiva má být přerušena.

Přerušení léčby

V případě přerušení léčby přípravkem Iloprost Zentiva není riziko rebound fenoménu formálně vyloučeno. Pokud je inhalační terapie iloprostem ukončena, má být pacient pečlivě sledován a u kriticky nemocných pacientů má být zvážena alternativní léčba.

Porucha funkce ledvin nebo jater

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

Hladiny glukózy v séru

Prolongované perorální podávání iloprost-klatrátu psům po dobu až 1 roku bylo provázeno lehkým zvýšením hladin glukózy v séru nalačno. Nelze vyloučit, že prolongovaná terapie přípravkem Iloprost Zentiva by mohla mít obdobné účinky také u člověka.

Nežádoucí expozice přípravku Iloprost Zentiva

K minimalizaci náhodné expozice se doporučuje používat přípravek Iloprost Zentiva v rozprašovačích s inhalačním spouštěcím systémem (jako je BreeLib nebo I-Neb) a udržovat místnost dobře větranou. Novorozenci, malé děti a těhotné ženy nemají být vystaveni přípravku Iloprost Zentiva ve vzduchu v místnosti, kde se inhaluje.

Kontakt s kůží a očima, požití

Roztok k rozprašování Iloprost Zentiva se nemá dostat do styku s kůží a s očima a pacient se má

vyvarovat požití přípravku Iloprost Zentiva. Při inhalaci se nesmí používat obličejová maska a má se použít pouze náustek.

Přípravek Iloprost Zentiva obsahuje ethanol

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,78 mg alkoholu (ethanolu) v 1 ml roztoku k rozprašování, což odpovídá 0,81 mg 96% ethanolu (V/V). Takto malé množství alkoholu v tomto léčivém přípravku nemá žádné znatelné účinky.

Přechod na rozprašovač Breelib

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Iloprost může zesilovat účinek vazodilatancií a antihypertenziv, a tedy podpořit riziko hypotenze (viz bod 4.4). Opatrnost je doporučena v případě současného podávání přípravku Iloprost Zentiva s dalšími antihypertenzivy nebo vazodilatanciemi, protože může být nutná úprava dávky.

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

- antikoagulancia, jako jsou:
 - heparin,
 - perorální antikoagulancia (buď kumarinového typu, nebo přímá),
- jiná antiagregancia, jako jsou:
 - kyselina acetylsalicylová,
 - nesteroidní antiflogistika,
 - neselektivní inhibitory fosfodiesterázy, jako pentoxifylin,
 - selektivní inhibitory fosfodiesterázy 3 (PDE3), jako cilostazol nebo anagrelid,
 - tiklopidin,
 - klopidogrel,
 - antagonisté glykoproteinu IIb/IIIa, jako
 - abciximab,
 - eptifibatid,
 - tirofiban,
 - defibrotid.

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

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

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

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

Těhotenství

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

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

Údaje o podávání iloprostu těhotným ženám jsou omezené. Dojde-li k otěhotnění, s přihlédnutím k možnému přínosu pro matku, lze zvážit použití přípravku Iloprost Zentiva v těhotenství pouze po pečlivém zhodnocení přínosu a rizika u těhotných žen, které se rozhodnou v těhotenství pokračovat i přes známá rizika plicní hypertenze během těhotenství.

Kojení

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

Fertilita

Studie na zvířatech neprokázaly škodlivý účinek iloprostu na fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Iloprost Zentiva má výrazný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje u pacientů s příznaky hypotenze, jako je závrať.

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

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

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

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

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky uvedené níže jsou založeny na shromážděných údajích z klinických studií fáze II a III zahrnujících 131 pacientů používajících iloprost a na údajích získaných ze sledování po uvedení na trh. Četnosti nežádoucích účinků jsou definovány jako: velmi časté ($\geq 1/10$) a časté ($\geq 1/100$ až $<1/10$). Nežádoucí účinky, které byly identifikovány až během sledování po uvedení na trh a pro které nelze četnost z klinických údajů určit, jsou uvedeny jako: „není známo“.

V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí podle klesající závažnosti.

Třídy orgánových systémů (MedDRA)	Velmi časté	Časté	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
--	--------------------	--------------	--

Poruchy krve a lymfatického systému	Krvácivé příhody*§		Trombocytopenie
Poruchy imunitního systému			Hypersenzitivita
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	Závrať	
Srdeční poruchy		Tachykardie Palpitace	
Cévní poruchy	Vazodilatace Zrudnutí	Synkopa§ (viz bod 4.4) Hypotenze*	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Hrudní diskomfort/bolest na hrudi Kašel	Dyspnoe Faryngolaryngeální bolest Podráždění v krku	Bronchospasmus* (viz bod 4.4)/Sípota
Gastrointestinální poruchy	Nauzea	Průjem Zvracení Podráždění úst a jazyka včetně bolesti	Dysgeuzie
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Vyrážka	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Bolest v čelisti/trismus		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Periferní edém§		

* Byly hlášeny život ohrožující a/nebo fatální případy.

§ viz bod „Popis vybraných nežádoucích účinků“

Popis vybraných nežádoucích účinků

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

Synkopa je častým příznakem samotného onemocnění, ale může se objevit i v průběhu léčby. Častější výskyt synkopy může souviset se zhoršením onemocnění nebo s nedostatečnou účinností přípravku (viz bod 4.4).

V klinických studiích byl hlášen periferní edém u 12,2 % pacientů léčených iloprostem a u 16,2 % pacientů používajících placebo. Periferní edém je velmi častým příznakem nemoci samotné, může se však objevit i v průběhu léčby. Výskyt periferního edému může souviset se zhoršením onemocnění nebo s nedostatečnou účinností přípravku.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10

webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Symptomy

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

Léčba

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antikoagulancia, antitrombotika; antiagregancia kromě heparinu, ATC kód: B01AC11

Iloprost, léčivá látka obsažená v přípravku Iloprost Zentiva, je syntetickým analogem prostacyklinu. Následující farmakologické účinky byly zjištěny *in vitro*:

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

Farmakologické účinky po inhalaci iloprostu jsou:

- Přímá vazodilatace 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, 12týdenní, dvojitě zaslepené studii kontrolované placebem (studie STEP) 34 pacientů léčených 125 mg bosentanu 2x denně po dobu alespoň 16 týdnů, kteří byli před zařazením do studie ve stabilním hemodynamickém stavu, tolerovalo přidání inhalačního iloprostu v koncentraci 10 mikrogramů/ml (až do 5 mikrogramů 6-9 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.
- z klinických studií, které by přímo porovnály bezprostřední hemodynamickou odpověď po Údaje intravenózní a inhalační aplikaci iloprostu pacientům, nejsou k dispozici. Pozorované hemodynamické parametry bezprostřední odpovědi plicních cév naznačují převahu účinku inhalační léčby. Plicní vazodilatační účinek 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 zaslepená, multicentrická, placebem kontrolovaná studie fáze III (inhalační iloprost v koncentraci 10 mikrogramů/ml: n = 101; placebo: n = 102) (studie RRA02997). Inhalační iloprost (nebo placebo) byl přidán ke stávající terapii pacienta, která mohla zahrnovat kombinaci antikoagulancií, vazodilatátorů (např. blokátorů kalciového kanálu), diuretik, kyslíku a digitalisu, nikoliv však PGI₂ (prostacyklin nebo jeho analoga). U 108 zařazených pacientů byla diagnostikována primární plicní hypertenze, u 95 pacientů 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 pacientů se jednalo o plicní hypertenzi vyvolanou léčivým přípravkem k potlačení chuti k jídlu. Výsledky úvodního šestiminutového testu chůze svědčily pro střední omezení fyzické výkonnosti: ve skupině pacientů léčených iloprostem byly průměrné hodnoty 332 metrů (střední hodnota: 340 metrů) a ve skupině pacientů s placebem byly průměrné hodnoty 315 metrů (střední hodnota: 321 metrů). Ve skupině pacientů léčených iloprostem byla střední denní inhalovaná dávka 30 mikrogramů (s rozpětím 12,5–45 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 jednu třídu NYHA ve 12. týdnu oproti výchozímu stavu a žádné zhoršení plicní hypertenze nebo úmrtí před 12. týdnem. Počet respondérů ve skupině léčené iloprostem byl 16,8 % (17/101) a 4,9 % (5/102) ve skupině s placebem (p = 0,007).

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

Ve skupině léčené iloprostem byla třída NYHA zlepšena u 26 % pacientů (placebo 15 %) (p = 0,032), nezměněna u 67,7 % pacientů (placebo 76 %) a zhoršena 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 placebu. 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 metru vůči výchozí průměrné hodnotě 329 metrů, zatímco v placebové skupině 46 pacientů byla změna -7,4 metru vůči výchozí průměrné hodnotě 324 metrů (žádná korekce dat s ohledem na úmrtí nebo chybějící hodnoty).

Pediatrická populace

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

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

Distribuce

Studie po inhalačním podání nebyly provedeny.

Po intravenózní infuzi byl u zdravých subjektů zdánlivý distribuční objem v rovnovážném stavu 0,6-0,8 l/kg. Celková vazba iloprostu na plazmatické bílkoviny je nezávislá na koncentraci v rozsahu 30-3 000 pikogramů/ml a dosahuje přibližně 60 %, z čehož 75 % představuje vazba na albumin.

Biotransformace

Studie zkoumající metabolismus iloprostu po inhalačním podání iloprostu nebyly provedeny.

Po intravenózním podání je iloprost rozsáhle metabolizován cestou β -oxidace postranního karboxylového řetězce. K eliminaci látky v nezměněné podobě nedochází. Hlavním metabolitem je tetranor-iloprost, který se nachází v moči ve volné a konjugované formě. Tetranor-iloprost je farmakologicky inaktivní, jak bylo prokázáno ve studiích na zvířatech. Výsledky *in vitro* studií odhalily, 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 3-5 minut a 15-30 minut. 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 vypočítanými poločasy přibližně 2 a 5 hodin pro plazmu a 2 a 18 hodin pro moč.

Farmakokinetika po používání pomocí rozdílných rozprašovačů

Rozprašovač Breelib:

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

Hodnoty C_{\max} a $\text{AUC} (0-t_{\text{last}})$ po inhalaci 5 mikrogramů iloprostu podaného jako iloprost 20 mikrogramů/ml s použitím systému Breelib byly ve srovnání s inhalací téže dávky iloprostu 10 mikrogramů/ml a za použití systému I-Neb AAD o 77 % a 42 % vyšší (v uvedeném pořadí).

Hodnoty C_{\max} a $\text{AUC} (0-t_{\text{last}})$ pro iloprost po inhalaci pomocí systému Breelib však byly stále v rozmezí hodnot pozorovaných u iloprostu 10 mikrogramů/ml při použití jiných inhalátorů v dalších klinických studiích.

Rozprašovač I-Neb AAD:

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

Další zvláštní skupiny 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.

Pohlaví

Pohlaví není pro farmakokinetiku iloprostu klinicky relevantní.

Starší pacienti

Farmakokinetika u starších pacientů nebyla zkoumána.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Systémová toxicita

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

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

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

Genotoxický potenciál, kancerogenita

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

Ve studiích kancerogenity na potkanech a myších nebyl pozorován žádný kancerogenní potenciál iloprostu.

Reprodukční toxikologie

Ve studiích embryotoxicity a fetotoxicity na potkanech 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 teratogenity ale velmi pravděpodobně souvisí s iloprostem navozenou růstovou retardací v období pozdní organogeneze následkem hemodynamické alterace fetoplacentární jednotky. Nebyly pozorovány poruchy v postnatálním vývoji ani reprodukční výkonnosti

u potomstva, které bylo větší, což ukazuje, že pozorovaná retardace u potkanů byla kompenzována během postnatálního vývoje. Ve srovnatelných studiích embryotoxicity na králících a opicích nebyly podobné anomálie prstů ani jiné hrubé strukturální anomálie pozorovány, a to ani po výrazně vyšších dávkách několikrát převyšujících dávky u člověka.

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

Lokální snášenlivost, kontaktní sensibilizace a antigenní potenciál

Ve studiích s inhalačně podávaným přípravkem na potkanech nezpůsobila aplikace iloprostu v koncentraci 20 mikrogramů/ml po dobu až 26 týdnů žádnou lokální iritaci horních ani dolních cest dýchacích.

Kožní sensibilizace (maximizační test) ani studie antigenity na morčatech neprokázaly žádný sensibilizační potenciál iloprostu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Ethanol 96% (V/V)

Trometamol

Chlorid sodný

Kyselina chlorovodíková (k úpravě pH)

Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. Chraňte před mrazem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Ampulky z bezbarvého skla třídy I, s identifikačním barevným kroužkem – modrým; obsahující 1,0 ml roztoku (extrahovatelný objem) v zatavené ampulce balené v blistru a krabičce.

Velikosti balení:

10 × 1 ml (2 blistry s 5 ampulkami)

30 × 1 ml (6 blistrů s 5 ampulkami nebo 5 blistrů s 6 ampulkami)

40 × 1 ml (8 blistrů s 5 ampulkami)

42 × 1 ml (8 blistrů s 5 ampulkami a 1 blistr se 2 ampulkami nebo 7 blistrů s 6 ampulkami)

168 × 1 ml (33 blistrů s 5 ampulkami a 1 blistr se 3 ampulkami nebo 28 blistrů s 6 ampulkami)

Vícečetné balení obsahující 160 ampulek (4 vnitřní krabičky obsahující 8 blistrů s 5 ampulkami)

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 přípravku Iloprost Zentiva kompletně přemístí těsně před použitím do medikační komůrky.

Po ukončení každé inhalace se veškerý roztok zbývající v rozprašovači musí zlikvidovat. Je rovněž nutné pečlivě dodržovat veškeré pokyny týkající se hygieny a čištění rozprašovače dodávané výrobcem tohoto zařízení.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Zentiva, k. s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

83/681/16-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 6. 12. 2017

Datum posledního prodloužení registrace: 14. 9. 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

20. 2. 2023