

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Iloprost Zentiva 20 mikrogramů/ml roztok k rozprašování

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Iloprost Zentiva 20 mikrogramů/ml roztok k rozprašování

Jeden ml roztoku obsahuje iloprostum 20 mikrogramů (jako iloprostum trometamolom).

Pomocná látka se známým účinkem:

Iloprost Zentiva 20 mikrogramů/ml roztok k rozprašování: Jeden ml obsahuje 1,62 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 10 mikrogramů /ml	Breelib*	I-Neb AAD**	Venta-Neb***
Iloprost Zentiva 20 mikrogramů /ml	Breelib*	I-Neb AAD**	

* Breelib je ochranná známka společnosti Bayer Intellectual Property GmbH.

** I-NEB je ochranná známka společnosti RIC Investments, LLC.

*** Venta-Neb je ochranná známka společnosti NEBU-TEC med. Produkte Eike Kern GmbH.

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 mikrogramů 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 mikrogramů iloprostu.

Denní dávka

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

Délka léčby

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

Zvláštní populace

Porucha funkce jater

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

Aby během dne nedošlo k nežádoucí kumulaci léčiva, musí být léčba těchto pacientů během počáteční titrace dávky prováděna se zvláštní opatrností. Úvodem mají být podávány dávky 2,5 mikrogramů iloprostu ve formě přípravku 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 sérového kreatininu s použitím vzorce podle Cockrofta a Gaulta) není nutná žádná úprava dávek. Pacienti s clearance kreatininu ≤ 30 ml/min nebyli v klinických studiích hodnoceni. Data získaná při intravenózním podávání iloprostu ukazují, že u pacientů se selháním ledvin vyžadujícím dialýzu je eliminace snížena. Proto je nutno použít stejná dávkovací doporučení jako u pacientů s poruchou funkce jater (viz výše).

Pediatrická populace

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

Způsob podání

Přípravek Iloprost Zentiva je určen k inhalačnímu podání ve formě rozprašovaného roztoku.

Pro minimalizaci náhodné expozice je doporučeno udržovat místnost dobře větranou.

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

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

- Breelib

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

Iloprost Zentiva 10 mikrogramů/ml a Iloprost Zentiva 20 mikrogramů/ml roztok k rozprašování

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

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, je třeba dávku zvýšit použitím přípravku Iloprost 20 mikrogramů/ml. Tuto dávku je třeba udržovat. Pokud pacient vyšší dávku přípravku Iloprost Zentiva netoleruje, je třeba dávku snížit použitím 1ml ampulky přípravku Iloprost Zentiva 10 mikrogramů/ml (viz bod 4.4).

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

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

Při použití rozprašovače Breelib se řiďte návodem k použití, 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 sítem. Bylo prokázáno, že rozprašovač I-Neb AAD je vhodný pro podání roztoku k rozprašování přípravku Iloprost Zentiva 10 mikrogramů/ml (ampulka 1 ml) i 20 mikrogramů/ml. Hmotnostní střední aerodynamický průměr kapénky aerosolu (MMAD) měřený pomocí rozprašovacího systému I-Neb vybaveného řídicím diskem 10 byl u roztoků k rozprašování iloprostu 20 mikrogramů/ml (zlatá barva) a iloprostu 10 mikrogramů/ml (fialová barva) podobný (tedy kolem 2 mikrometrů), ale dodání bylo rychlejší při použití 20 mikrogramů/ml iloprostu.

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.

Iloprost Zentiva 10 mikrogramů/ml roztok k rozprašování

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 10 mikrogramů/ml. Jestliže pacient tuto dávku dobře snáší, je třeba dávkování zvýšit na 5 mikrogramů iloprostu použitím 1ml ampulky přípravku Iloprost Zentiva 10 mikrogramů/ml a tuto dávku pak udržovat. Pokud pacient dávku 5 mikrogramů netoleruje, je třeba ji snížit na 2,5 mikrogramu iloprostu.

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

Pro dávku 2,5 mikrogramů přípravku 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 10 mikrogramů/ml přemístí těsně před použitím do medikační komůrky.

Léčivý přípravek	Dávka	I-Neb AAD		Odhadovaný čas inhalace
		Západka medikační komůrky	Řídicí disk	
Iloprost Zentiva 10 mikrogramů/ml	2,5 mikrogramů	červená	červený	3,2 min
	5 mikrogramů	fialová	fialový	6,5 min

Iloprost 20 mikrogramů/ml roztok k rozprašování

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

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

Tento rozprašovač sleduje způsob dýchání proto, aby stanovil impulsní dobu aerosolu požadovanou k podání předem stanovené dávky 5 mikrogramů iloprostu. Pro dávku 5 mikrogramů přípravku Iloprost Zentiva 20 mikrogramů/ml se používá medikační komůrka se zlatou západkou společně se zlatým řídicím diskem.

Při každém inhalačním podání pomocí systému I-Neb AAD se obsah jedné 1ml ampulky přípravku Iloprost Zentiva 20 mikrogramů/ml přemístí těsně před použitím do medikační komůrky.

Léčivý přípravek	Dávka	I-Neb AAD	
		Západka medikační komůrky	Řídicí disk
Iloprost Zentiva 20 mikrogramů/ml	5 mikrogramů	zlatá	zlatý

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 kteroukoliv 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 hemoragie).
- Těžká ischemická choroba srdeční nebo nestabilní angina pectoris.
- Infarkt myokardu během posledních šesti měsíců.

- Dekompenzované srdeční selhání bez adekvátního lékařského dohledu.
- Těžké arytmie.
- Cerebrovaskulární příhody (např. tranzitorní ischemická ataka, cévní mozková příhoda) během posledních 3 měsíců.
- Plicní hypertenze při venózním okluzivním onemocnění.
- Kongenitální nebo získané defekty chlopní s klinicky významnou poruchou srdeční funkce bez vztahu k plicní hypertenzi.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Použití 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 přípravek.

Hypotenze

Na začátku léčby přípravkem Iloprost Zentiva je třeba zkontrolovat 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 (jednu až dvě hodiny).

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

Pacienti s onemocněním respiračního traktu

Inhalace iloprostu může znamenat riziko vyvolání bronchospasmu, zejména u pacientů s bronchiální hyperreaktivitou (viz bod 4.8). Kromě toho, u pacientů se souběžným chronickým plicním onemocněním (CHOPN) a těžkým astmatem nebyl přínos léčby iloprostem stanoven. Pacienti se souběžnou akutní plicní infekcí, CHOPN a těžkým astmatem musí být pečlivě sledováni.

Plicní venookluzivní nemoc

Pulmonální 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 zpětného efektu formálně vyloučeno. Pokud je inhalační terapie iloprostem ukončena, je nutné pečlivě sledovat stav pacienta a u kriticky nemocných je třeba zvážit alternativní léčbu.

Porucha funkce ledvin nebo jater

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

Hladiny glukózy v séru

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

Nežádoucí expozice přípravku Iloprost Zentiva

K zabránění náhodné expozici 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, polknutí

Iloprost Zentiva roztok k rozprašování se nemá dostat do styku s kůží a s očima a pacient se má vyvarovat polknutí přípravku Iloprost Zentiva. Při inhalaci se nesmí používat obličejová maska a musí se použít pouze náustek.

Přípravek Iloprost Zentiva obsahuje ethanol

Tento léčivý přípravek obsahuje 1,5 mg ethanolu v 1 ml roztoku k rozprašování, což odpovídá 1,62 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 10 mikrogramů/ml (ampulka 1 ml), čímž bude dodáno 2,5 mikrogramu iloprostu v náustku, a to za pečlivého sledování lékařem, aby bylo zajištěno, že pacient rychlejší inhalaci při použití zařízení Breelib dobře snáší. První dávku 2,5 mikrogramu je třeba provést i tehdy, když byl pacient již stabilizován na dávce 5 mikrogramů inhalované pomocí jiného zařízení (viz bod 4.2).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

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

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

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

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

Intravenózní infuze iloprostu nemá u pacientů žádný efekt na farmakokinetiku opakovaných perorálních dávek digoxinu ani na farmakokinetiku současně podávaného aktivátoru tkáňového plasminogenu (t-PA). Přestože klinické studie s tímto cílem nebyly provedeny, *in vitro* výzkumy inhibičního potenciálu iloprostu na aktivitu enzymů cytochromu P450 prokázaly, že se neočekává žádná relevantní inhibice metabolismu léčiv prostřednictvím uvedených enzymů navozená iloprostem.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku mají během léčby přípravkem 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 používání iloprostu u těhotných žen 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 známé riziko plicní hypertenze během těhotenství.

Kojení

Není známo, zda se iloprost/metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. U potkanů byly pozorovány velmi nízké hladiny iloprostu vyloučené do mléka (viz bod 5.3). Vzhledem k tomu, že není možné vyloučit potenciální riziko pro kojené 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 jsou závratě.

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

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

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

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

Tabulkově uspořádaný seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky uvedené níže jsou založeny na shromážděných údajích z klinických studií fáze II a III a zahrnují 131 pacientů používajících iloprost a na údajích z postmarketingových sledování. Frekvence nežádoucích účinků je definována jako: velmi časté ($\geq 1/10$) a časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$). Nežádoucí účinky, které byly identifikovány až během postmarketingového sledování a pro které nelze frekvenci z klinických údajů určit, jsou uvedeny jako: „Frekvence není známa“.

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

Třída orgánových systémů (MedDRA)	Velmi časté	Časté	Není známo
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	Diskomfort na hrudi/bolest na hrudi Kašel	Dyspnoe Faryngolaryngeální bolest Podráždění hrdla	Bronchospasmus* (viz bod 4.4) / Sípavé dýchání
Gastrointestinální poruchy	Nauzea	Průjem Zvracení Podráždění úst a jazyka včetně bolesti	Dysgeuzie
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Vyrážka	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Bolest čelisti/trizmus		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Periferní edém [§]		

* Byly hlášeny život ohrožující a/nebo fatální případy.

§ viz bod „Popis vybraných nežádoucích účinků“

Popis vybraných nežádoucích účinků

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

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

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

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

webové stránky: <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 závratě, bolesti hlavy, zrudnutí, nauzea, bolesti čelisti nebo bolesti zad. Může se také vyskytnout hypotenze, zvýšení krevního tlaku, bradykardie nebo tachykardie, zvracení, průjem a bolest končetin.

Opatření

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antikoagulancia, antitrombotika 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, 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 přípravku Iloprost Zentiva 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, 12ti týdenní dvojitě zaslepené studii kontrolované placebem (STEP studie) 34 pacientů léčených 125 mg bosentanu 2× denně po dobu alespoň 16 týdnů, kteří byli před zařazením do studie ve stabilním hemodynamickém stavu, tolerovalo přidání inhalačního iloprostu v koncentraci 10 mikrogramů/ml (až do 5 mikrogramů 6 až 9krát 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 III s pacienty, kteří se léčili pouze iloprostem. Nelze vytvořit spolehlivý závěr ohledně účinnosti tohoto spojení, neboť velikost vzorku byla omezená a studie trvala krátce.

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

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

Účinnost u dospělých pacientů s plicní hypertenzí

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

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

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

Analýza podskupin prokázala, že u podskupiny pacientů se sekundární plicní hypertenzí nebyl ve výsledcích šestiminutového testu chůze prokazatelný žádný efekt léčby oproti placebo. V podskupině 49 pacientů s primární plicní hypertenzí, kteří byli léčeni inhalačním iloprostem po dobu 12 týdnů, byl zjištěn průměrný nárůst výsledků šestiminutového testu chůze o 44,7 metrů vůči výchozí průměrné hodnotě 329 metrů, zatímco v placebové skupině 46 pacientů byla změna -7,4 metrů vůči výchozí průměrné hodnotě 324 metrů (žádná korekce dat s ohledem na úmrtí nebo chybějící hodnoty).

Pediatrická populace

U dětí s plicní hypertenzí nebyly žádné studie s 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 minutami) byly na konci inhalace zaznamenány průměrné vrcholové koncentrace v séru v hodnotě přibližně 100 až 200 pikogramů/ml. Tyto hodnoty koncentrace klesají s poločasem přibližně mezi 5 a 25 minutami. Během 30 minut až 2 hodin po ukončení inhalace není již iloprost v centrálním kompartmentu detekovatelný (limit pro kvantifikaci 25 pikogramů/ml).

Distribuce

Studie po inhalačním podání nebyly provedeny.

Po intravenózní infuzi je u zdravých subjektů patrný rovnovážný distribuční objem 0,6 až 0,8 l/kg. Celková vazba iloprostu na plazmatické bílkoviny je nezávislá na koncentraci v rozsahu 30-3 000 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 metabolizován cestou β -oxidace postranního karboxylového řetězce. K eliminaci látky v nezměněné podobě nedochází. Hlavním metabolitem je tetranor-iloprost, který se nachází v moči ve volné a konjugované formě. Tetranor-iloprost je farmakologicky inaktivní, jak bylo prokázáno v experimentech na zvířatech. Výsledky *in vitro* studií zjistily, že metabolismus závislý na CYP 450 hraje v biotransformaci iloprostu pouze malou roli. Další výsledky *in vitro* studií naznačují, že metabolismus iloprostu v plicích po intravenózním i inhalačním podání je podobný.

Eliminace

Studie po inhalačním podání nebyly provedeny.

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

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

Farmakokinetika po používání pomocí rozdílných rozprašovačů

Rozprašovač Breelib:

Farmakokinetika iloprostu byla zkoumána v randomizované, zkřížené studii s 27 pacienty, stabilními na iloprostu 10 mikrogramů/ml inhalovaným pomocí zařízení I-Neb, po inhalování jednotlivé dávky 2,5 nebo 5 mikrogramů iloprostu pomocí systému Breelib nebo I-Neb AAD rozprašovač. 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 hodnoceních.

Rozprašovač I-Neb AAD:

Farmakokinetika při specifických podmínkách studie zahrnujících prodlouženou dobu inhalace byla

hodnocena v randomizované, zkřížené studii u 19 zdravých dospělých mužů po inhalaci jednotlivé dávky iloprostu 10 mikrogramů/ml a 20 mikrogramů/ml (dávka 5 mikrogramů iloprostu v náustku) pomocí zařízení I-Neb. Byly zjištěny srovnatelné systémové expozice ($AUC(0-t_{last})$) a přibližně o 30 % vyšší maximální sérové koncentrace (C_{max}) po inhalaci 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 populace

Porucha funkce ledvin

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

Porucha funkce jater

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

Pohlaví

Pohlaví není pro farmakokinetiku iloprostu klinicky relevantní.

Starší pacienti

Farmakokinetika přípravku u starších pacientů nebyla doposud zkoumána.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Systémová toxicita

Ve studiích akutní toxicity vyvolalo 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 celkovou terapeutickou expozici u člověka 14 až 47krát (podle hladin v plazmě). Byly zaznamenány pouze očekávané farmakologické účinky, jako je hypotenze, zarudnutí kůže, dyspnoe a zvýšená motilita střev.

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

Genotoxický potenciál, kancerogenita

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

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

Reprodukční toxikologie

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

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

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

Lokální snášenlivost, kontaktní senzibilizace a antigenní potenciál

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

Kožní senzibilizace (maximizační test) ani studie antigenicity u morčat neprokázaly žádný senzibilizační 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

5 let.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

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

6.5 Druh obalu a obsah balení

Ampulky z bezbarvého skla třídy I, s identifikačními barevnými kroužky – červeným, žlutým; obsahující 1,0 ml roztoku (extrahovatelný objem) v zatavené ampulce balené v blistru a krabičce.

Velikost balení:

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

42× 1 ml (8 blistrů s 5 ampulkami a 1 blister s 2 ampulkami nebo 7 blistrů s 6 ampulkami)
168× 1 ml (33 blistrů s 5 ampulkami a 1 blister s 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 veškeré zbytky roztoku zbývající v rozprašovači musí zlikvidovat. Je rovněž nutné dodržovat veškeré pokyny týkající se hygieny a čištění rozprašovače dodávané výrobcem tohoto prostředku.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

Reg. č.: 83/393/19-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 11. 3. 2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

18. 11. 2024