

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

VENTAVIS® 10 mcg/ml nebulizatör için solüsyon içeren ampul

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: 1 ml nebulizatör çözeltisi 10 mikrogram iloprost (iloprost trometamol olarak) içerir. 2 ml nebulizatör çözeltisi 20 mikrogram iloprost (iloprost trometamol olarak) içerir.

Yardımcı madde(ler): 1 ml sulu çözelti 0.810 mg etanol % 96 ve 9.000 mg sodyum klorür içerir. Tüm yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Nebulizatör için solüsyon içeren ampul.
Berrak, partikülsüz 2 ml ampul.

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

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Önerilen doz

Yetişkinler:

Her inhalasyon seansı 2.5 mikrogram iloprost (inhalasyon cihazının ağız kısmından verilen) ile başlamalıdır. Kişisel ihtiyaç ve toleransa göre doz 5.0 mikrogram iloprost kadar arttırılabilir.

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

Nebulizatörde ve nebulizatörün ağız parçasında istenen doza bağlı olarak, bir inhalasyon süresi yaklaşık 4 – 10 dakikadır.

Tedavi süresi:

Uzun süreli tedavi.

Uygulama şekli:

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

Kullanıma hazır solüsyon "6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler" bölümünde önerilen uygun inhalasyon cihazı ile (nebulizatör) verilir. Önceki tedaviler devam etmeli ve kişisel ihtiyaçlara göre ayarlanmalıdır (bkz. 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

VENTAVIS® nebulizatör için solüsyon cilt ve göz ile temas etmemeli; VENTAVIS®'in ağızdan alınımı önlenmelidir.

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 temelinde diyaliz gerektiren böbrek yetmezliği olan hastalarda eliminasyon düşüktür.

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 en az 3 saatlik doz aralıkları ile 2.5 mikrogramlık dozlar uygulanmalıdır (günde en fazla 6 uygulamaya karşılık olarak). Bundan sonra, bireysel tolerabiliteye göre doz aralıkları ihtiyatla kısaltılabilir. Şayet 5.0 mikrograma kadar bir doz artışı endikasyonu varsa, başlangıçta yine en az 3 saatlik doz aralıkları seçilmeli ve bireysel tolerabiliteye göre kısaltılmalıdır. Preparatın günlerce süren tedaviyi takiben ilave bir istenmeyen birikimi, ürünün gece kullanımına verilen ara nedeni ile olası değildir.

Pediyatrik popülasyon: Çocuklarda ve adolesanlarda (18 yaş altı hastalar) kullanım ile ilgili deneyim sınırlıdır. Bu nedenle VENTAVIS®'in bu popülasyonda kullanımı tavsiye edilmez.

Geriyatrik popülasyon: Yaş ve cinsiyet, iloprostun farmakokinetiğinde klinik önem taşımaz.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Gebelik,
- Emzirme,
- VENTAVIS®'in trombositler üzerine olan etkisinin kanama riskini arttırabileceği hallerde (örn: aktif peptik ülser, travma, intrakranial kanama) kullanılmamalıdır,
- 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,
- İloprost ve yardımcı maddelere aşırı duyarlılık durumunda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Özel kullanım uyarıları

VENTAVIS®'e başlanırken vital belirtiler izlenmelidir. Sistemik kan basıncı düşük olan hastalarda; daha ileri hipotansiyonu önlemeye dikkat edilmelidir. 85 mmHg'den düşük sistolik kan basıncı olan hastalarda VENTAVIS® başlanmamalıdır.

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

Senkop, hastalığın kendisinin yaygın görülen bir semptomudur. Pulmoner hipertansiyonla bağlantılı senkop deneyimleyen hastalar, örneğin fiziksel efor sırasında olduğu üzere, sıra dışı zorlanmadan kaçınmalıdır. Fiziksel efor öncesinde inhalasyon yapılması yararlı olabilir. İnhal edilen iloprostun pulmoner vazodilatör etkisi kısa sürelidir (bir ila iki saat). 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).

VENTAVIS® inhalasyonu, özellikle bronşiyal hiperaktivitesi olan hastalarda (bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen Etkiler) bronkospazmın tetiklenmesi riskine neden olabilir. VENTAVIS®'in yararları, eşzamanlı Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOA) ve şiddetli astımı olan hastalarda

kanıtlanmamıştır. Eşzamanlı akut akciğer enfeksiyonları, KOAH ve şiddetli astımı olan hastalar dikkatle izlenmelidir.

Tromboembolik pulmoner hipertansiyonda şayet cerrahi girişim mümkün ise ilk seçenek olarak VENTAVIS® kullanılmamalıdır.

Pulmoner hipertansiyonu olan hastalarda iloprost verildiği zaman pulmoner ödem belirtileri ortaya çıkarsa, pulmoner veno-oklüsif bir hastalığın olasılığı düşünülmelidir. Tedavi durdurulmalıdır.

Önlemleri;

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). Başlangıçta en azından 3 saatlik doz aralıkları ile dikkatli bir doz titrasyonu önerilir (Bkz. Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli).

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

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

İloprost beta-reseptör blokerlerin, kalsiyum antagonistlerinin, ACE inhibitörlerinin ve diğer antihipertansif ya da vazodilatatör ajanların (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri) antihipertansif etkilerini arttırabilir. Ciddi hipotansiyon meydana gelmesi halinde bu iloprostun doz azaltımı ile düzeltilebilir.

İloprost trombosit fonksiyonlarını inhibe ettiğinden, antikoagülanlar (heparin, kumarin tipi antikoagülanlar gibi) veya diğer trombosit agregasyon inhibitörleri (asetilsalisilik asit, non-steroidal antiinflatuar ilaçlar, fosfodiesteraz inhibitörleri ve nitro vazodilatatörler örn. molsidomin gibi) ile beraber kullanılması kanama riskini arttırabilir. Antikoagülan 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.

Hayvanlarda yapılan bir deneyde; iloprostun doku-tipi plazminojen aktivatörünün (t-PA) kararlı durum plazma konsantrasyonunu azaltabileceği bulunmuştur.

İnsan çalışmalarının sonuçları hastalarda iloprost infüzyonunun digoksinin multipl oral dozunun farmakokinetiğini etkilemediği ve iloprostun beraber verilen t-PA'nın farmakokinetiğini etkilemediğini göstermiştir.

Hayvan deneylerinde, hayvanlar önceden glukokortikoidler ile tedavi edildiklerinde, iloprostun vazodilatatör etkisi azalırken, trombosit agregasyonu üzerine inhibitör etkisi değişmeden kalmıştır. Bu bulgunun insanlarda VENTAVIS® kullanımı için önemi henüz bilinmemektedir.

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: Çocuklarda ve adolesanlarda (18 yaş altı hastalar) kullanım ile ilgili deneyim sınırlıdır. Bu nedenle VENTAVIS® in bu popülasyonda kullanımı tavsiye edilmez.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi X'tir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

VENTAVIS® gebelik döneminde uygulandığı takdirde ciddi doğum kusurlarına yol açmaktadır. VENTAVIS® gebelik döneminde kontrendikedir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar tedavi süresince etkili doğum kontrol yöntemleri kullanılmalıdır.

Gebelik dönemi

Gebe kadınlara iloprost uygulanmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar). VENTAVIS®'in gebe kadınlarda kullanımı hakkında yeterli veri yoktur.

Laktasyon dönemi

İloprost/metabolitlerin anne sütüne geçip, geçmediği bilinmemektedir. İlaç, emziren kadınlara kesinlikle verilmemelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Hayvan deneyleri büyük olasılıkla fetoplental birimdeki hemodinamik alterasyonlara bağlı iloprost tarafından indüklenen gelişme geriliğiyle ilişkili üreme toksisitesi göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenilirlik verileri). İnsanlarda muhtemel riskleri bilinmemektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

VENTAVIS®'in sedasyon benzeri zararlı bir etki yapması olası değildir; fakat tedavinin başlangıcı süresince kişiler üzerindeki etkisi saptanana kadar dikkat edilmelidir. Baş dönmesi gibi hipotansif semptomlar görülenlerde, araç sürme veya makina kullanma kabiliyeti ciddi olarak etkilenebilir.

4.8. İstenmeyen etkiler

İloprost'un inhalasyon ile verilmesinden kaynaklanan öksürük artışı gibi lokal etkilere ilave olarak iloprost ile görülen yan etkiler prostaglandinlerin farmakolojik özellikleri ile alakalıdır. Klinik araştırmalar esnasında en fazla görülen advers reaksiyonlar vazodilatasyon, baş ağrısı ve öksürük artışı kapsar.

Advers reaksiyonlar, aşağıda sistem-organ sınıfı (MedDRA) ve sıklık derecesine göre listelenmektedir. Sıklık dereceleri şu şekilde tanımlanmaktadır; çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$, $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$), çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (Pazarlama sonrası verilerden elde edilen advers ilaç reaksiyonları ve klinik araştırma verilerinden hareketle tahmin edilemiyor). Aşağıda bildirilen advers ilaç reaksiyonları (ADR), ilaç alan 131 hastayı içeren faz II ve III klinik çalışmalarından elde edilen bir havuzda toplanmış klinik çalışma verilerine dayanmaktadır.

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Aşırı duyarlılık

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Baş ağrısı

Yaygın: Baş dönmesi

Vasküler hastalıklar

Çok yaygın: Vazodilatasyon

Yaygın: Hipotansiyon, senkop

Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar

Çok yaygın: Öksürük artışı

Yaygın: Dispne

Bilinmiyor: Bronkospazm, hırıltılı solunum

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: Bulantı

Yaygın: İshal, kusma, ağız ve dilde iritasyon

Bilinmiyor: Disguzi

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Döküntü

Kas ve iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Çok yaygın: Çene ağrısı/trismus

Yaygın: Sırt ağrısı

En uygun MedDRA terimi, belli bir reaksiyonu, eşanlamları ve ilişkili durumu tanımlamak için kullanılmıştır.

Yüksek oranda, antikoagülan ek tedavisi de alan bu hasta grubundan beklendiği gibi kanama olayları da (çoğunlukla hematoma) siktir. Kanama olaylarının sıklığı iloprost ve plasebo ile tedavi edilen hastalar arasında farklılık göstermemiştir.

Pulmoner hipertansiyonlu hastalardan beklendiği gibi senkop siktir ve sıklığı tedavi grupları arasında önemli farklılık göstermemiştir (bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Sağlıklı Gönüllülerde advers reaksiyonlar

4 kollu eşit olarak randomize plasebo kontrollü bir çalışmada 160 sağlıklı gönüllüde, inhale edilen iloprost solüsyonu dozları, ya günde 6 kez 2.5 mikrogramlık sabit doz ile (toplam 15 mikrogram günlük doz) veya 5.0 mikrogramdan başlayıp 20 mikrograma artırılarak ya da toplam 6 doz inhalasyonu için en yüksek tolere edilen doz (toplam 70 mikrogramlık kümülatif doz) ile verilmiştir.

İnhalasyon başına 2.5 mikrogramlık sabit doz grubunda göğüs ağrısı, rahatsızlık (%32.5), faringolaringeal ağrı, boğazda tahriş (%22.5) ve mide bulantısı (%7.5) – tümü ciddi olmayan ve hafif yoğunlukta – inhalasyon başına 2.5 mikrogram veya 5 mikrogramlık dozlar alan hastalardaki plasebo kontrollü faz II ve III çalışmalarından elde edilen advers reaksiyonlarla karşılaştırıldığında daha sık meydana gelir.

Beş hasta hafif ila orta şiddetli geçici göğüs ağrısı, rahatsızlık, genelde baş ağrısı ile ilişkili baş dönmesi ve mide bulantısı nedeniyle inhalasyon başına 20 mikrogram dozuna geçememiştir.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Semptomlar

Doz aşımı olgusu bildirilmemiştir. Doz aşımı söz konusu olduğunda baş ağrısı, ani kızarma, mide bulantısı, kusma ve diyare şeklinde hipotansif/vasovagal reaksiyon beklenebilir. Kan basıncında artış, bradikardi veya taşikardi, kol, bacak veya sırt ağrısı olasıdır.

Tedavi

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Heparin hariç trombosit agregasyon inhibitörleri

ATC kodu: B01A C11

VENTAVIS®'in etkin maddesi olan iloprost sentetik bir prostasiklin analogudur. 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 saturasyonunda anlamlı şekilde düzelmeye. Sistemik vasküler direnç ve sistemik arteriyel basınç üzerine etkiler minördür.

Sistemik vasküler direnç ve sistemik arteriyel basınç üzerine etkileri çok azdır.

Küçük, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada (STEP çalışması) en az 16 hafta boyunca günde iki kez 125 mg bosentan ile tedavi edilen 34 hasta, inhale edilen iloprost ilavesini (sabah saatlerinde günde 6 ila 9 kez 5 mikrograma kadar) 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.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Pulmoner hipertansiyonu olan hastalara inhalasyon yolu ile iloprost uygulandığında (ağızlıkta iloprost dozu: 5 mikrogram) inhalasyon sonunda 100-200 pikogram/ml pik serum düzeyleri gözlenmiştir. Yarılanma ömrü 5-25 dak'dır. İnhalasyon bitimi sonrası 30 dak ila 1 saat içinde iloprost merkez kompartmanda bulunmaz (nicelik sınırı 25 pikogram/ ml).

Dağılım:

İnhalasyonu takiben çalışma yürütülmemiştir.

İntravenöz infüzyonu takiben sağlıklı kişilerde dağılımın sanal kararlı durum 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 albumine bağlanır.

Biyotransformasyon:

İnhalasyonu takiben çalışma yürütülmemiştir.

İloprost başlıca karboksil yan zincirinin β-oksidasyonu ile metabolize olur. Madde değişmeden atılmaz. Ana metaboliti olan tetranor-iloprost, idrarda 4 diasteroizomerler şeklinde konjuge formda ve serbest şekilde bulunur. Hayvan çalışmalarında gösterildiği gibi tetranor-iloprost farmakolojik

olarak inaktiftir. İn vitro çalışmalar akciğerlerdeki iloprost metabolizmasının intravenöz uygulama veya inhalasyon sonrası ile benzer olduğunu göstermiştir.

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.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Renal disfonksiyon:

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.

Hepatik disfonksiyon:

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.

Yaş ve cinsiyet:

Yaş ve cinsiyet, iloprostun farmakokinetiğinde klinik önem taşımaz.

5.3. Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Güvenilirlik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksisite ve karsinojenik potansiyel gibi konvansiyonel çalışmalara dayanan klinik dışı veriler insanlar için özel bir tehlike ortaya koymamaktadır. Klinik dışı çalışmalardaki etkiler, yalnızca maksimum insanın maruz kalma düzeyinin aşılması bakımından yeterli olarak kabul edilen maruz kalma durumları için incelenmiştir ve klinik kullanımla ilgisinin az olduğu düşünülmektedir.

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.

Tekrarlanan (sürekli) i.v infüzyon ile sistemik toksisite çalışmalarında, 14 ng/kg/dak'nın üzerindeki dozlarda kan basıncında hafif bir düşüş meydana gelmiştir ve sadece aşırı yüksek dozlarda ciddi istenmeyen etkiler (hipotansiyon, solunum fonksiyonu bozukluğu) görülmüştür.

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

Sıçanlardaki C_{maks} değerlerine dayanarak bu parenteral çalışmalardaki sistemik maruz kalma, inhalasyon ile ulaşılabilir olan maksimum değerden 3.5 kat daha yüksektir. Ulaşılabilen en yüksek doz olan 48.7 mikrogram/kg/günlük, aynı zamanda sıçanlarda 26 haftadan uzun süre inhalasyon toksisite çalışmalarında değerlendirilen “yan etki görülmemiş seviye (NOAEL)”’dir. Sıçanlardaki EAA değerlerinden hareketle inhalasyonu takiben sistemik maruz kalma, insanlarda karşılık gelen terapötik doza kıyasla yaklaşık 13 kez fazladır.

Genotoksik potansiyel , tümörjenisite

Genotoksik etkiler için yapılan in vitro ve in vivo çalışmalarda mutajenik potansiyele dair bir kanıt bulunamamıştır. Tümörjenisite çalışmalarında iloprostun sıçan ve farelerde tümörjenik 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 ciddi teratojenik etkiler olarak değerlendirilmez, ancak fetoplasentalde geç organogenez döneminde büyümenin gecikmesi nedeniyle hemodinamik değişiklikler iloprost ile ilişkilendirilmiştir. Post natal gelişim esnasında büyümedeki yavaşlamanın büyük oranda reversibl olduğu varsayılmaktadır. 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 çok düşük düzeyde iloprostun süte geçişi gözlemlenmiştir.

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

Trometamol
Etanol
Sodyum klorür
Hidroklorik asit
Enjeksiyonluk su.

6.2. Geçimsizlikler

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

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C’nin altında oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Tip 1 renksiz cam, OPC ampullerde

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, kullanımdan hemen önce bir ampul VENTAVIS® içeriğinin tamamı nebulizatörün odacığına konmalıdır.

Bir seansda kullanılmayan nebulizatör solüsyonu atılmalıdır.

Nebulizatör ile kullanım:

Genel olarak VENTAVIS® nebulizatör solüsyonun inhalasyon tedavisinde kullanımına uygun nebulizatörler tıbbi cihazlara ilişkin bölgesel düzenlemeler doğrultusunda ruhsatlandırılmaktadır, sıkıştırılmış hava, ultrason ve titreşimli elek teknolojisi ile çalışmaktadır.

İloprostun inhalasyonuna uygun nebulizatörler aşağıdaki koşulları karşılar:

Nebulizatör cihazlar ağız kısmından 2.5 mikrogram veya 5 mikrogram iloprostu 4 – 10 dakika içerisinde serbestler. Aerosol’ün Kütle Medyan Aerodinamik Çapı (MMAD) 1 ila 5 mikrometre aralığındadır.

Aşağıdaki nebulizatörler VENTAVIS® uygulaması açısından uygun olarak test edilmiştir:

- HaloLite AAD (Respironics)
- Prodose AAD (Respironics)
- Venta-Neb (Nebu-Tec)
- i-Neb AAD (Respironics Ltd.)

VENTAVIS®’in istemeden inhalasyon riskini minimuma indirmek için filtreli ya da inhalasyonla tetiklenen sisteme sahip nebulizatör ile kullanılması ve odanın havalandırılması önerilir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Bayer Türk Kimya San. Ltd. Şti.
Çakmak Mah. Balkan Cad. No: 53
34770 Ümraniye – İstanbul
Tel: (0216) 528 36 00
Faks: (0216) 528 37 40

8. RUHSAT NUMARASI

119/86

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 14.04.2006

Ruhsat yenileme tarihi: 14.04.2011

10. KÜB’ÜN YENİLENME TARİHİ