

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Ventavis 10 mikrogramov/ml roztok pre rozprašovač  
Ventavis 20 mikrogramov/ml roztok pre rozprašovač

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

#### Ventavis 10 mikrogramov/ml roztok pre rozprašovač

1 ml roztoku obsahuje 10 mikrogramov iloprostu (ako iloprostyltrometamol).

Každá ampulka s 1 ml roztoku obsahuje 10 mikrogramov iloprostu.

Každá ampulka s 2 ml roztoku obsahuje 20 mikrogramov iloprostu.

#### Ventavis 20 mikrogramov/ml roztok pre rozprašovač

1 ml roztoku obsahuje 20 mikrogramov iloprostu (ako iloprostyltrometamol).

Každá ampulka s 1 ml roztoku obsahuje 20 mikrogramov iloprostu.

#### Pomocná látka so známym účinkom

- Ventavis 10 mikrogramov/ml:  
Každý ml obsahuje 0,81 mg 96 % etanolu (zodpovedá 0,78 mg etanolu).
- Ventavis 20 mikrogramov/ml:  
Každý ml obsahuje 1,62 mg 96 % etanolu (zodpovedá 1,50 mg etanolu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Roztok pre rozprašovač.

#### Ventavis 10 mikrogramov/ml roztok pre rozprašovač

Číry, bezfarebný roztok.

#### Ventavis 20 mikrogramov/ml roztok pre rozprašovač

Číry, bezfarebný až mierne žltkastý roztok.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Liečba dospelých pacientov s primárnou pľúcnou hypertenziou, klasifikovanou ako funkčná trieda III NYHA, na zlepšenie schopnosti zátáže a príznakov.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liek	Inhalačný prístroj (rozprašovač) vhodný na použitie		
Ventavis 10 mikrogramov/ml	Breelib	I-Neb AAD	Venta-Neb
Ventavis 20 mikrogramov/ml	Breelib	I-Neb AAD	

Ventavis musí iniciovať a sledovať iba lekár so skúsenosťami v liečbe pľúcnej hypertenzie.

### Dávkovanie

#### *Dávka na jednu inhaláciu*

Na začiatku liečby Ventavisom má byť prvá inhalačná dávka 2,5 mikrogramov iloprostu uvoľňovaného cez náustok rozprašovača. Ak je táto dávka dobre tolerovaná, dávkovanie sa má zvýšiť na 5 mikrogramov iloprostu a má sa udržať na tejto dávke. V prípade zlej tolerancie dávky 5 mikrogramov sa má dávka znížiť na 2,5 mikrogramov iloprostu.

#### *Denná dávka*

Dávka na jednu inhaláciu sa má podávať 6 až 9-krát denne podľa individuálnych potrieb a znášanlivosti.

#### *Trvanie liečby*

Trvanie liečby závisí od klinického stavu a ponecháva sa na rozhodnutí lekára. V prípade, že sa stav pacienta pri tejto liečbe zhoršuje, má sa zvážiť intravenózna liečba prostacyklínom.

### Osobitné skupiny pacientov

#### *Poškodenie funkcie pečene*

Eliminácia iloprostu sa znižuje u pacientov s pečeňovou dysfunkciou (pozri časť 5.2).

Aby sa zabránilo nežiaducemu hromadeniu počas dňa, musí sa u týchto pacientov dbať v priebehu titrácie počiatkovej dávky na mimoriadnu opatrnosť. Na začiatku liečby sa majú podávať dávky 2,5 mikrogramov iloprostu s použitím Ventavisu 10 mikrogramov/ml v dávkovacích intervaloch 3 – 4 hodín (čo zodpovedá podávaniu max. 6-krát denne). Potom je možné dávkovacie intervaly opatrne skracovať na základe individuálnej znášanlivosti. Ak je indikovaná dávka až do 5 mikrogramov iloprostu, opäť sa majú spočiatku zvoliť dávkovacie intervaly 3 – 4 hodiny a majú sa skracovať podľa individuálnej znášanlivosti. Hromadenie iloprostu po niekoľkodňovej liečbe nie je pravdepodobné, vzhľadom na nočné prerušenie podávania lieku.

#### *Poškodenie funkcie obličiek*

Dávka sa nemusí prispôbovať u pacientov s klírensom kreatinínu > 30 ml/min (stanoveným z kreatinínu v sére s použitím Cockcroftovho-Gaultovho vzorca). Pacienti s klírensom kreatinínu ≤ 30 ml/min neboli v klinických skúškach skúmaní. Údaje získané pri intravenóznom podávaní iloprostu u pacientov s obličkovým zlyhaním, ktorí si vyžadujú dialýzu, indikujú, že eliminácia iloprostu je znížená. Preto sa odporúčajú rovnaké dávkovania ako u pacientov s poškodením funkcie pečene (pozri vyššie).

#### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť Ventavisu u detí vo veku do 18 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje z kontrolovaných klinických skúšaní.

### Spôsob podávania

Ventavis je určený na inhalačné použitie rozprašovaním.

Na minimalizovanie náhodnej expozície sa odporúča miestnosť dobre vetrať.

Roztok pre rozprašovač Ventavis je pripravený na použitie a podáva sa pomocou vhodného inhalačného prístroja (rozprašovača) (pozri nižšie a časť 6.6).

Pacienti, používajúci jeden druh rozprašovača, smú prejsť na iný rozprašovač iba pod dohľadom ošetrojúceho lekára, pretože sa ukázalo, že iné rozprašovače vytvárajú aerosóly s mierne rozdielnymi fyzickými vlastnosťami, s ktorými môže byť podanie roztoku rýchlejšie (pozri časť 5.2).

- **Breelib**

Breelib je malý vreckový, batériou napájaný, dychom aktivovaný systém s technológiou vibračnej sieťky.

*Ventavis 10 mikrogramov/ml (1 ml ampulka) a Ventavis 20 mikrogramov/ml roztok pre rozprašovač*

Náustkom rozprašovača Breelib sa Ventavisom 10 mikrogramov/ml roztok pre rozprašovač (1 ml ampulka) podáva 2,5 mikrogramu iloprostu a Ventavisom 20 mikrogramov/ml roztok pre rozprašovač 5 mikrogramov iloprostu.

Na začiatku liečby Ventavisom alebo pri prechode pacienta z iného rozprašovača má byť prvá inhalácia uskutočnená podaním 1 ampulky Ventavisu 10 mikrogramov/ml (pozri časť 4.4). Ak je inhalácia Ventavisu 10 mikrogramov/ml dobre tolerovaná, dávka sa má zvýšiť použitím Ventavisu 20 mikrogramov/ml. Táto dávka sa má udržať. V prípade zlej tolerancie Ventavisu 20 mikrogramov/ml sa má dávka znížiť použitím 1 ml ampulky Ventavisu 10 mikrogramov/ml (pozri časť 4.4).

Inhalácia rozprašovačom Breelib trvá približne 3 minúty, čo odzrkadľuje rýchlejšie vstrebávanie pri rozprašovači Breelib v porovnaní s inými rozprašovačmi.

Pacienti, ktorí začínajú liečbu Ventavisom alebo prechádzajú z alternatívneho zariadenia na Breelib, majú byť pod starostlivo sledovaní ošetrojúcim lekárom aby sa zabezpečilo, že dávka a rýchlosť inhalácie sú dobre tolerované.

Pri používaní rozprašovača Breelib sa riadte pokynmi pre použitie priloženými k prístroju. Medikačnú komoru naplňte Ventavisom tesne pred použitím.

- **I-Neb AAD**

I-Neb AAD systém je prenosný, ručný rozprašovací systém s technológiou vibračnej sieťky. Tento systém vytvára kvapôčky pôsobením ultrazvuku, ktorý pretláča roztok cez sieťku. Preukázalo sa, že rozprašovač I-Neb AAD je vhodný na podanie Ventavisu 10 mikrogramov/ml (1 ml ampulka) a 20 mikrogramov/ml roztoku pre rozprašovač. Stredný hmotnostný aerodynamický priemer (MMAD) aerosólovej kvapôčky meraný za použitia rozprašovacích systémov I-Neb vybavených ovládacím diskom *power level 10* bol podobný pre Ventavis 20 mikrogramov/ml (zlatý program) a Ventavis 10 mikrogramov/ml (fialový program) roztokov pre rozprašovač (t.j. približne 2 mikrometre) ale s rýchlejšim podaním pri použití Ventavisu 20 mikrogramov/ml.

Dávka podávaná použitím I-Neb AAD systému sa ovláda pomocou medikačnej komory v kombinácii s ovládacím diskom. Každá medikačná komora je farebne označená a má príslušný farebne označený ovládací disk.

*Ventavis 10 mikrogramov/ml roztok pre rozprašovač (1 ml ampulka)*

Na začiatku liečby Ventavisom pomocou I-Neb systému má byť prvá inhalačná dávka 2,5 mikrogramov iloprostu uvoľňovaného cez náustok rozprašovača použitím 1 ml ampulky Ventavisu 10 mikrogramov/ml. Ak je táto dávka dobre tolerovaná, dávkovanie sa má zvýšiť na 5 mikrogramov iloprostu použitím 1 ml ampulky Ventavisu 10 mikrogramov/ml a má sa udržať na tejto dávke. V prípade zlej tolerancie dávky 5 mikrogramov sa má dávka znížiť na 2,5 mikrogramov iloprostu.

Tento rozprašovač monitoruje priebeh dýchania a na základe neho určuje potrebnú dobu impulzu aerosólu na podanie vopred určenej dávky 2,5 alebo 5 mikrogramov iloprostu.

Pre dávku 2,5 mikrogramov Ventavisu 10 mikrogramov/ml sa používa medikačná komora s červenou poistkou spolu s červeným ovládacím diskom.

Pre dávku 5 mikrogramov Ventavisu 10 mikrogramov/ml sa používa medikačná komora s fialovou poistkou spolu s fialovým ovládacím diskom.

Pri každej inhalácii pomocou systému I-Neb AAD sa tesne pred použitím preniesie obsah jednej 1 ml ampulky Ventavisu 10 mikrogramov/ml označenej dvomi farebnými krúžkami (bielym a žltým) do medikačnej komory.

Liek	Ampulka Farebné krúžky	Dávka	I-Neb AAD		Predpokladaná doba inhalácie
			Poistka medikačnej komory	Ovládací disk	
Ventavis 10 µg/ml	1 ml ampulka biely a žltý krúžok	2,5 µg	červená	červený	3,2 min.
		5 µg	fialová	fialový	6,5 min.

#### *Ventavis 20 mikrogramov/ml roztok pre rozprašovač*

Prechod na Ventavis 20 mikrogramov/ml možno zväziť iba u pacientov, ktorí sú udržiavaní na dávke 5 mikrogramov a u ktorých opakovane došlo k predĺženiu trvania inhalácie Ventavisu 10 mikrogramov/ml, čo môže mať za následok neúplnú inhaláciu.

Pri prechode z Ventavisu 10 mikrogramov/ml na Ventavis 20 mikrogramov/ml je potrebný starostlivý dohľad ošetrojúceho lekára, aby sa mohla kontrolovať akútna tolerancia súvisiaca s rýchlejšími vstrebávaním pri dvojnásobnej koncentrácii iloprostu.

Tento rozprašovač monitoruje priebeh dýchania a na základe neho určuje potrebnú dobu impulzu aerosólu na podanie vopred určenej dávky 5 mikrogramov iloprostu.

Pre dávku 5 mikrogramov Ventavisu 20 mikrogramov/ml sa používa medikačná komora so zlatou poistkou spolu so zlatým ovládacím diskom.

Pri každej inhalácii pomocou systému I-Neb AAD sa tesne pred použitím preniesie obsah jednej 1 ml ampulky Ventavisu 20 mikrogramov/ml označenej dvomi farebnými krúžkami (žltý a červený) do medikačnej komory.

Liek	Ampulka Farebné krúžky	Dávka	I-Neb AAD	
			Poistka medikačnej komory	Ovládací disk
Ventavis 20 µg/ml	1 ml ampulka žltý a červený krúžok	5 µg	zlatá	zlatý

#### • **Venta-Neb**

Ukázalo, že na podávanie Ventavisu 10 mikrogramov/ml roztoku pre rozprašovač (2 ml ampulka) je vhodný Venta-Neb, prenosný ultrazvukový rozprašovací systém napájaný z batérií. Nameraná hodnota MMAD kvapôčok aerosólu bola 2,6 mikrometra.

Na začiatku liečby Ventavisom pomocou systému Venta-Neb má byť prvá inhalačná dávka 2,5 mikrogramov iloprostu uvoľňovaného cez náustok rozprašovača použitím 2 ml ampulky Ventavisu 10 mikrogramov/ml. Ak je táto dávka dobre tolerovaná, dávkovanie sa má zvýšiť na 5 mikrogramov iloprostu použitím 2 ml ampulky Ventavisu 10 mikrogramov/ml a má sa udržať na

tejto dávke. V prípade zlej tolerancie dávky 5 mikrogramov sa má dávka znížiť na 2,5 mikrogramov iloprostu.

Pri každej inhalácii pomocou systému Venta-Neb sa tesne pred použitím preniesie obsah jednej 2 ml ampulky Ventavisu 10 mikrogramov/ml označenej dvomi farebnými krúžkami (biely a ružový) do medikačnej komory rozprašovača.

*Dajú sa použiť dva programy:*

P1 program 1: 5 mikrogramov liečiva na náustok počas 25 inhalačných cyklov.

P2 program 2: 2,5 mikrogramov liečiva na náustok počas 10 inhalačných cyklov.

Výber predvoleného programu vykonáva lekár.

Systém Venta-Neb vyzve pacienta na inhaláciu prostredníctvom optického a akustického signálu. Vypne sa po podaní vopred nastavenej dávky.

Na získanie optimálnej veľkosti kvapôčok podávaného Ventavisu 10 mikrogramov/ml roztoku pre rozprašovač sa používa zelený deflektor. Bližšie informácie nájdete v návode na používanie rozprašovača Venta-Neb.

Liek	Ampulka Farebné krúžky	Dávka iloprostu na náustok	Predpokladaná doba inhalácie
Ventavis 10 µg/ml	2 ml ampulka biely a ružový krúžok	2,5 µg 5 µg	4 min. 8 min.

#### Iné rozprašovacie systémy

Účinnosť a znášanlivosť inhalovaného iloprostu pri podávaní inými rozprašovacími systémami, ktoré poskytujú odlišné rozprašovacie charakteristiky roztoku iloprostu, sa nestanovili.

#### **4.3 Kontraindikácie**

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Podmienky, v ktorých účinky Ventavisu na krvné doštičky môžu zvýšiť riziko krvácania (napr. aktívne peptické vredy, trauma, intrakraniálne krvácanie).
- Ťažká koronárna srdcová choroba alebo nestabilná angína.
- Infarkt myokardu v priebehu uplynulých šiestich mesiacov.
- Dekompenzované srdcové zlyhanie, pokiaľ nie je pod prísny lekársky dohľadom.
- Ťažké arytmie.
- Cerebrovaskulárne príhody (napr. tranzitórny ischemický atak, mŕtvica) v priebehu uplynulých 3 mesiacov.
- Pľúcna hypertenzia v dôsledku venookluzívnej choroby.
- Vrodené alebo získané valvulárne chyby s klinicky relevantnými poruchami funkcie myokardu, ktoré nesúvisia s pľúcnou hypertenziou.

#### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Požívanie Ventavisu sa neodporúča pacientom s nestabilnou pľúcnou hypertenziou, s pokročilým zlyhaním pravého srdca. V prípade deteriorácie alebo zhoršovania zlyhania pravého srdca sa musí zvážiť prechod na iné lieky.

#### Hypotenzia

Pri nasadení Ventavisu sa má skontrolovať krvný tlak. Pacientom s nízkym systémovým krvným tlakom a pacientom s posturálnou hypotenziou alebo pacientom užívajúcim lieky na zníženie krvného tlaku sa musí venovať pozornosť, aby sa predišlo ďalšej hypotenzii. Ventavis sa nesmie

nasadiť pacientom so systolickým krvným tlakom nižším než 85 mmHg. Lekári si majú byť vedomí prítomnosti sprievodných stavov alebo liekov, ktoré môžu zvýšiť riziko hypotenzie a synkopy (pozri časť 4.5).

### Synkopa

Plúcny vazodilatačný účinok inhalovaného iloprostu má krátke trvanie (jednu až dve hodiny). Synkopa je tiež častým symptómom samotného ochorenia a môže sa tiež objaviť počas liečby. Pacienti, ktorí majú synkopu v súvislosti s pľúcnou hypertenziou, sa majú vyvarovať akejkoľvek výnimočnej námahy, napr. v priebehu fyzickej záťaže. Pred fyzickou záťažou môže byť užitočné inhalovať. Zvýšený výskyt synkopy môže odrážať terapeutické medzery, nedostatočnú účinnosť a/alebo zhoršenie ochorenia. Má sa zväžiť nutnosť prispôsobenia a/alebo zmeny terapie (pozri časť 4.8).

### Pacienti s ochoreniami dýchacích ciest

Inhalácia Ventavisu môže byť príčinou rizika vyvolávajúceho bronchospazmus, najmä u pacientov s bronchiálnou hyperaktivitou (pozri časť 4.8). Okrem toho, prínos Ventavisu nebol stanovený u pacientov so súbežnou chronickou obštrukčnou chorobou pľúc (CHOCHP) a ťažkou astmou. Pacienti so súbežnými akútnymi pľúcnymi infekciami, CHOCHP a ťažkou astmou sa musia starostlivo sledovať.

### Pľúcna venookluzívna choroba

Pľúcne vazodilatátory môžu výrazne zhoršiť kardiovaskulárny stav pacientov s pľúcnou venookluzívnou chorobou. Ak sa vyskytnú príznaky pľúcneho edému, musí sa zväžiť možnosť pridruženej pľúcnej venookluzívnej choroby a liečba Ventavisom sa musí ukončiť.

### Prerušenie liečby

V prípade prerušenia liečby Ventavisom sa formálne nevylučuje riziko rebound efektu. Po ukončení terapie inhalovaným iloprostom sa musí pacient starostlivo sledovať a u kriticky chorých pacientov sa musí zväžiť alternatívna liečba.

### Poškodenie funkcie obličiek alebo pečene

Údaje získané pri intravenóznom podávaní iloprostu u pacientov s pečňovou dysfunkciou a u pacientov s obličkovým zlyhaním, ktoré si vyžaduje dialýzu indikujú, že eliminácia iloprostu je znížená (pozri časť 5.2). Odporúča sa opatrná titrácia počiatočnej dávky s použitím dávkovacích intervalov 3-4 hodín (pozri časť 4.2).

### Sérové hladiny glukózy

Predĺžená perorálna liečba iloprostovým klatrátom u psov v dĺžke až jedného roka sa spájala s mierne zvýšenými sérovými hladinami glukózy nalačno. Nedá sa vylúčiť, že to pri predĺženej terapii Ventavisom platí aj u ľudí.

### Nežiaduca expozícia Ventavisu

Na minimalizovanie náhodnej expozície sa odporúča používať Ventavis s rozprašovačmi so systémom aktivujúcim inhaláciu (ako sú Breelib alebo I-Neb) a miestnosť dobre vetrať. Novorodenci, dojčatá a gravidné ženy sa nesmú zdržiavať v miestnosti, kde sa vo vzduchu nachádza Ventavis.

### Kontakt s pokožkou a očami, perorálne požitie

Ventavis roztok pre rozprašovač nesmie prísť do styku s pokožkou a s očami; musí sa zabrániť perorálnemu užitiu roztoku Ventavisu. V priebehu rozprašovania sa musí zabrániť použitiu tvárovej masky a musí sa používať iba náustok.

#### Ventavis obsahuje etanol

Tento liek obsahuje malé množstvá etanolu (alkoholu), menej ako 100 mg v dávke.

#### Prechod na rozprašovač Breelib

O použití rozprašovača Breelib sú dostupné iba obmedzené údaje. Pre pacientov ktorí prechádzajú z iného prístroja na rozprašovač Breelib má byť prvá inhalácia uskutočnená podaním Ventavisu 10 mikrogramov/ml (1 ml ampulka) v dávke 2,5 mikrogramov iloprostu na náustok a pod starostlivým dohľadom ošetrojúceho lekára, aby sa zaistila dobrá znášateľnosť rýchlejšej inhalácie pomocou rozprašovača Breelib. Prvá dávka 2,5 mikrogramu sa má vykonať až keď je pacient už stabilizovaný na 5 mikrogramoch inhalovaných iným prístrojom (pozri časť 4.2).

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

Iloprost môže zvýšiť účinky vazodilatancií a antihypertenzív a tak zvýšiť riziko hypotenzie (pozri časť 4.4). Opatrnosť sa odporúča v prípade súbežného podávania Ventavisu s inými antihypertenzívami alebo vazodilatanciami, pretože sa môže požadovať úprava dávky.

Keďže iloprost inhibuje funkciu krvných doštičiek, jeho použitie s nasledovnými látkami môže zosilniť inhibíciu funkcie krvných doštičiek sprostredkovanú iloprostom a tým zvýšiť riziko krvácania.

- antikoagulanciami, ako sú
  - heparín,
  - perorálne antikoagulanciá (buď kumarínového typu alebo priame),
- alebo ďalšími inhibítormi agregácie krvných doštičiek, ako sú
  - kyselina acetylsalicylová,
  - nesteroidné protizápalové lieky,
  - neselektívne inhibítory fosfodiesterázy, ako je pentoxifylín,
  - selektívne inhibítory fosfodiesterázy 3 (PDE3), ako sú cilostazol alebo anagrelid,
  - tiklopidín,
  - klopidogrel,
  - antagonisty glykoproteínu IIb/IIIa, ako sú
    - abciximab,
    - eftifibatid,
    - tirofiban,
  - defibrotid.

Odporúča sa starostlivé sledovanie pacientov užívajúcich antikoagulanciá alebo iné inhibítory agregácie trombocytov podľa bežnej lekárskej praxe.

Intravenózne infúzie iloprostu nemá u pacientov žiadny účinok na farmakokinetiku viacnásobných perorálnych dávok digoxínu ani na farmakokinetiku súčasne podávaného tkanivového aktivátora plazminogénu (t-PA).

Hoci neboli urobené klinické skúšania, štúdie *in vitro* skúmajúce inhibičný potenciál iloprostu na aktivitu enzýmov cytochrómu P450 ukázali, že netreba očakávať žiadnu relevantnú iloprostom vyvolanú inhibíciu metabolizmu liekov prostredníctvom týchto enzýmov.

### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

#### Ženy vo fertilnom veku

Ženy vo fertilnom veku by mali počas liečby Ventavisom používať účinné antikoncepčné opatrenia.

## Gravidita

Ženy s pľúcnou hypertenziou (PH) by sa mali vyhnúť tehotenstvu, pretože to môže viesť k život ohrozujúcemu zhoršeniu choroby. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Je iba obmedzené množstvo údajov o použití iloprostu u gravidných žien. Ak dôjde k otehotneniu, po zohľadnení potenciálneho prínosu pre matku, možno zvážiť použitie Ventavisu počas gravidity, iba po starostlivom vyhodnotení prínosu a rizika, u tých žien, ktoré sa rozhodli graviditu neprerušit', napriek známym rizikám pľúcnej hypertenzie počas gravidity.

## Dojčenie

Nie je známe, či sa iloprost/jeho metabolity vylučujú do ľudského materského mlieka. Veľmi nízke hladiny iloprostu v materskom mlieku sa pozorovali u potkanov (pozri časť 5.3). Potenciálne riziko u dojčeného dieťaťa nemožno vylúčiť, a preto je vhodnejšie sa laktácii počas liečby Ventavisom vyhnúť.

## Fertilita

Štúdie na zvieratách nepreukázali škodlivý účinok iloprostu na fertilitu.

### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Ventavis má veľký vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje u pacientov s príznakmi hypotenzie, ako je napríklad závrat.

Pri začatí terapie sa má postupovať opatrne, kým nebudú stanovené účinky na jednotlivca.

### **4.8 Nežiaduce účinky**

#### Prehľad bezpečnostného profilu

Okrem lokálnych účinkov vyplývajúcich z podávania iloprostu inhaláciou, ako je kašeľ, nežiaduce reakcie iloprostu súvisia s farmakologickými vlastnosťami prostacyklínov.

Najčastejšie pozorovanými nežiaducimi reakciami ( $\geq 20\%$ ) v klinických skúšaní bola vazodilatácia (vrátane hypotenzie), bolesť hlavy a kašeľ. Najzávažnejšími nežiaducimi reakciami bola hypotenzia, krvácané príhody a bronchospazmus.

#### Súhrnný zoznam nežiaducich účinkov

Nižšie hlásené nežiaduce reakcie pochádzajú zo zhromaždených údajov fázy II a III klinických skúšaní zahŕňajúcich 131 pacientov užívajúcich liek a z údajov sledovania po uvedení lieku na trh. Frekvencie nežiaducich reakcií sú definované ako veľmi časté ( $\geq 1/10$ ) a časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ). Nežiaduce reakcie identifikované iba v priebehu sledovania po uvedení lieku na trh a pre tie, ktorých frekvenciu nemožno odhadnúť z dostupných údajov v klinických skúšaní sú uvedené pod „neznáme“.

V skupinách podľa frekvencie výskytu sa nežiaduce reakcie uvádzajú v poradí podľa klesajúcej závažnosti.

<b>Trieda orgánových systémov (MedDRA)</b>	<b>Veľmi časté (<math>\geq 1/10</math>)</b>	<b>Časté (<math>\geq 1/100</math> až <math>&lt; 1/10</math>)</b>	<b>Neznáme (z dostupných údajov)</b>
<b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b>	prípady krvácania <sup>*§</sup>		trombocytopenia



Trieda orgánových systémov (MedDRA)	Veľmi časté (≥ 1/10)	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Neznáme (z dostupných údajov)
Poruchy imunitného systému			precitlivosť
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy	závrat	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		tachykardia palpitácie	
Poruchy ciev	vazodilatácia začervenanie	synkopa <sup>§</sup> (pozri časť 4.4) hypotenzia*	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	ťažoba na hrudi/ bolesť na hrudi kašeľ	dyspnoe faryngolaryngeálna bolesť, podráždenie hrdla	bronchospazmus* (pozri časť 4.4)/ sipot
Poruchy gastrointestinálneho traktu	nauzea	hnačka vracanie podráždenie úst a jazyka vrátane bolesti	porucha chuti
Poruchy kože a podkožného tkaniva		vyrážka	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	bolesť čeluste/trizmus		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	periférny edém <sup>§</sup>		

\* Hlásili sa život ohrozujúce a/alebo smrteľné prípady.

§ pozri časť „Popis vybraných nežiaducich reakcií“

#### Popis vybraných nežiaducich reakcií

Krvácaivé príhody (väčšinou krvácanie z nosa a hemoptýza) boli veľmi časté, ako sa aj očakávalo v tejto patientskej populácii s vysokým podielom pacientov, ktorí súbežne užívajú antikoagulanciá. Riziko krvácania sa môže u pacientov zvýšiť, ak sa súčasne podávajú potenciálne inhibitory agregácie krvných doštičiek alebo antikoagulanciá (pozri časť 4.5). Smrteľné prípady zahŕňali cerebrálne a intrakraniálne krvácanie.

Synkopa je častým príznakom samotnej choroby, ale môže sa prejavovať i v priebehu liečby. Zvýšený výskyt synkopy môže súvisieť so zhoršovaním choroby alebo s nedostatočnou účinnosťou lieku (pozri časť 4.4).

V klinických skúšaní bol hlásený periférny edém u 12,2 % pacientov dostávajúcich iloprost a u 16,2 % pacientov dostávajúcich placebo. Periférny edém je veľmi častým príznakom samotnej choroby, ale môže sa prejavovať i v priebehu liečby. Výskyt periférneho edému môže súvisieť so zhoršovaním choroby alebo s nedostatočnou účinnosťou lieku.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

## **4.9 Predávkovanie**

### Príznaky

Boli hlásené prípady predávkovania. Príznaky predávkovania súvisia najmä s vazodilatačným účinkom iloprostu. Často pozorované príznaky pri predávkovaní sú: závrat, bolesť hlavy, návaly horúčavy, nevoľnosť, bolesť čeluste alebo bolesť chrbta. Taktiež sa môže vyskytnúť zníženie krvného tlaku, zvýšenie krvného tlaku, bradykardia alebo tachykardia, vracanie, hnačka a bolesť končatín.

### Manažment

Špecifické antidotum nie je známe. Odporúča sa prerušenie inhalácie, sledovanie a symptomatické opatrenia.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: antitrombotiká, inhibítory agregácie krvných doštičiek, okrem heparínu, ATC kód: B01A C11

Liečivo iloprost vo Ventavise je syntetický analóg prostacyklínu. Nasledujúce farmakologické účinky boli pozorované *in vitro*:

- Inhibícia agregácie krvných doštičiek, adhézie krvných doštičiek a uvoľňovacej reakcie.
- Dilatácia arteriol a venúl.
- Nárast kapilárnej hustoty a zníženie zvýšenej vaskulárnej priepustnosti spôsobenej v mikrocirkulácii mediátormi, ako je sérotonín alebo histamín.
- Stimulácia endogénneho fibrinolytického potenciálu.

Farmakologické účinky po inhalácii Ventavisu sú:

Dochádza k priamej vazodilatácii pľúcneho arteriálneho lôžka spolu s následným významným zlepšením tlaku v pulmonálnej tepne, zlepšením pulmonálnej vaskulárnej odolnosti a výkonu srdca, ako aj zmiešanej venózne saturácie kyslíkom.

V malom, randomizovanom, 12-týždňovom, dvojito zaslepenom, placebom kontrolovanom klinickom skúšaní (klinické skúšanie STEP) 34 pacientov, v stabilnej hemodynamickej kondícii pred vstupom do skúšania, liečených 125 mg bosentanu dvakrát denne počas minimálne 16 týždňov tolerovalo pridanie inhalovaného iloprostu v koncentrácii 10 mikrogramov/ml (až do 5 mikrogramov 6 až 9-krát denne počas hodín bdenia). Priemerná denná inhalovaná dávka bola 27 mikrogramov a priemerný počet inhalácií na deň bol 5,6. Akútne nežiaduce udalosti u pacientov, ktorí dostávali súbežne bosentan aj iloprost sa zhodovali s tými, ktoré sa pozorovali vo väčšej miere vo fáze 3 klinického skúšania s pacientmi, ktorí dostávali iba iloprost. Spoločný záver sa nedal vyvodiť vo vzťahu k účinnosti, nakoľko veľkosť vzorky bola obmedzená a klinické skúšanie trvalo krátko.

Nie sú k dispozícii žiadne údaje z klinických skúšaní, ktoré by pri sledovaní hospitalizovaných pacientov priamo porovnávali akútnu hemodynamickú odpoveď po intravenóznom podaní iloprostu s odpoveďou po jeho inhalovaní. Pozorovaná hemodynamika naznačuje akútnu reakciu s preferenčným účinkom inhalovanej liečby na pľúcne cievy. Pulmonálny vazodilatačný účinok každej jednotlivéj inhalácie pretrváva jednu až dve hodiny.

Predpovedná hodnota týchto akútnych hemodynamických údajov sa však považuje za obmedzenú, pretože akútna odpoveď nie vo všetkých prípadoch koreluje s dlhodobým prínosom liečby inhalovaným iloprostom.

### Účinnosť u dospelých pacientov s pľúcnou hypertenziou

Randomizované, dvojito zaslepené, multicentrické, placebo kontrolované klinické skúšanie v III. fáze (klinické skúšanie RRA02997) sa vykonala u 203 dospelých pacientov (inhalovaný iloprost v koncentrácii 10 mikrogramov/ml: N=101; placebo n=102) so stabilnou pľúcnou hypertenziou. Inhalovaný iloprost (alebo placebo) bol pridaný k súčasnej terapii pacientov, ktorá mohla zahŕňať kombináciu antikoagulancií, vazodilatancií (napr. blokátorov vápnikových kanálov), diuretík, kyslíka a digitalisu, nie však PGI<sub>2</sub> (prostacyklín alebo jeho analógy). 108 zo zaradených pacientov malo diagnózu primárnej pľúcnej hypertenzie, 95 malo diagnózu sekundárnej pľúcnej hypertenzie, ktorá sa u 56 z nich spájala s chronickou tromboembolickou chorobou, u 34 s chorobou spojivového tkaniva (vrátane CREST a sklerodermie) a u 4 sa zvažovala súvislosť s liekom potláčajúcim chuť do jedla. Hodnoty 6 minútového testu chôdze pred liečbou odrážali mierne limitovanie záťaž: v skupine s iloprostom bol priemer 332 m (hodnota mediánu: 340 m) a v skupine s placebo bol priemer 315 m (hodnota mediánu: 321 m). V skupine s iloprostom bol medián denne inhalovanej dávky 30 mikrogramov (rozsah 12,5 až 45 mikrogramov/deň). Koncovým ukazovateľom hodnotenia účinnosti, definovaným pre toto klinické skúšanie, bolo kombinované kritérium odpovede pozostávajúce zo zlepšenia záťažovej kapacity (6 minútový test chôdze) po 12 týždňoch najmenej o 10 % oproti hodnotám pred liečbou, a zlepšenie najmenej o jednu triedu NYHA po 12 týždňoch oproti hodnotám pred liečbou, a žiadne zhoršenie pľúcnej hypertenzie alebo úmrtie kedykoľvek pred uplynutím 12 týždňov. Podiel osôb odpovedajúcich na liečbu iloprostom bol 16,8 % (17/101) a podiel osôb odpovedajúcich na liečbu v skupine s placebo bol 4,9 % (5/102) (p=0,007).

V skupine s iloprostom znamenala priemerná zmena hodnôt pred liečbou a po 12 týždňoch liečby u 6 minútovej chôdze zvýšenie o 22 m (-3,3 m v skupine s placebo, bez pričítania údajov o úmrtiach alebo chýbajúcich hodnotách).

V skupine s iloprostom sa trieda NYHA zlepšila u 26 % pacientov (placebo: 15 %) (p=0,032), nezmenila sa u 67,7 % pacientov (placebo: 76 %) a zhoršila sa u 6,3 % pacientov (placebo: 9 %). Invazívne hemodynamické parametre boli posudzované pred liečbou a po 12 týždňoch liečby.

Analýza podskupiny ukázala, že v podskupine pacientov so sekundárnou pľúcnou hypertenziou neboli u 6-minútového testu chôdze pozorované žiadne účinky liečby v porovnaní s placebo. V podskupine 49 pacientov s primárnou pľúcnou hypertenziou, ktorí boli liečení inhalovaným iloprostom v priebehu 12 týždňov (46 pacientov v skupine s placebo) sa pozorovalo priemerné zvýšenie u 6 minútového testu chôdze o 44,7 m oproti priemernej hodnote pred liečbou 329 m v porovnaní so zmenou o -7,4 m oproti priemernej hodnote pred liečbou 324 m v skupine s placebo (bez pričítania údajov o úmrtiach alebo chýbajúcich hodnotách).

### Pediatrická populácia

U detí s pľúcnou hypertenziou sa s Ventavisom nevykonalo žiadne klinické skúšanie.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpcia

Keď sa iloprost v koncentrácii 10 mikrogramov/ml podával inhaláciou pacientom s pľúcnou hypertenziou alebo zdravým dobrovoľníkom (dávka iloprostu na náustok: 5 mikrogramov: inhalačný čas v rozmedzí 4,6 – 10,6 min), na konci inhalácie sa pozorovali priemerné vrcholové sérové koncentrácie približne 100 – 200 pikogramov/ml. Tieto koncentrácie klesajú s polčasom medzi približne 5 a 25 minútami. Po 30 minútach až 2 hodinách po ukončení inhalácie, iloprost už nie je dokázateľný v centrálnom kompartmente (limit kvantifikácie 25 pikogramov/ml).

### Distribúcia

Pre inhaláciu neboli robené žiadne klinické skúšania.

Po intravenózne infúzii bol zdanlivý rovnovážny distribučný objem u zdravých jedincov 0,6 –

0,8 l/kg. Celková väzba iloprostu na plazmatický proteín je nezávislá od koncentrácie v rozmedzí 30 až 3 000 pikogramov/ml a dosahuje približne 60 %, z čoho 75 % je dôsledkom viazania na albumín.

### Biotransformácia

Po inhalácii Ventavisu sa nerobili žiadne klinické skúšania na preskúmanie metabolizmu iloprostu.

Po intravenóznom podaní sa iloprost prevažne metabolizuje prostredníctvom  $\beta$ -oxidácie karboxylového vedľajšieho reťazca. Nezmenené liečivo sa nevyučuje. Hlavným metabolitom je tetranor-iloprost, ktorý sa nachádza v moči vo voľnej a konjugovanej forme. Tetranor-iloprost je farmakologicky neaktívny, ako sa preukázalo v pokusoch na zvieratách. Výsledky štúdií *in vitro* ukazujú, že metabolizmus závislý od CYP 450 zohráva pri biotransformácii iloprostu iba vedľajšiu úlohu. Skúšania *in vitro* ďalej naznačujú, že metabolizmus iloprostu v pľúcach je podobný po intravenóznom podaní i po inhalácii.

### Eliminácia

Pre inhaláciu neboli robené žiadne klinické skúšania.

U jedincov s normálnou obličkovou a pečevnou funkciou je odstránenie iloprostu po intravenózne infúzii charakterizované vo väčšine prípadov dvojfázovým profilom s priemerným polčasom 3 až 5 minút a 15 až 30 minút. Celkový klírens iloprostu je približne 20 ml/kg/min, čo indikuje extrahepatický podiel v metabolizme iloprostu.

Urobilo sa skúšanie zamerané na hmotnostnú rovnováhu s použitím  $^3\text{H}$ -iloprostu u zdravých jedincov. Po intravenózne infúzii je záchyt celkovej rádioaktivity 81 %, a v moči a stolici je tento záchyt 68 %, a 12 %. Metabolity sa eliminujú z plazmy a moču v 2 fázach, pre ktoré boli vypočítané polčasy asi 2 a 5 hodín (plazma) a 2 a 18 hodín (moč).

### Farmakokinetika po použití s rôznymi rozprašovačmi

Rozprašovač Breelib:

Farmakokinetické vlastnosti iloprostu sa skúmali v randomizovanom skríženom klinickom skúšaní s 27 pacientmi stabilnými na Ventavise 10 mikrogramov/ml inhalovanom pomocou systému I-Neb, po inhalácii jednej dávky 2,5 alebo 5 mikrogramov iloprostu pomocou rozprašovačov Breelib alebo I-Neb AAD. Po inhalácii týchto dávok so systémom Breelib sa maximálne plazmatické koncentrácie ( $C_{\max}$ ) a systémové expozície (AUC (0- $t_{\text{last}}$ )) zvyšovali úmerne s dávkou.

Hodnoty  $C_{\max}$  a AUC (0- $t_{\text{last}}$ ) po inhalácii 5 mikrogramov iloprostu podaného ako Ventavis 20 mikrogramov/ml pomocou systému Breelib boli o 77 % a 42 % vyššie, v uvedenom poradí, v porovnaní s inhaláciou rovnakej dávky použitím Ventavisu 10 mikrogramov/ml a systému I-Neb AAD. Hodnoty  $C_{\max}$  a AUC (0- $t_{\text{last}}$ ) iloprostu po inhalácii pomocou systému Breelib však boli ešte stále v rozsahu hodnôt pozorovaných s Ventavisom 10 mikrogramov/ml a s použitím iných inhalátorov v rámci rôznych skúšaní.

Rozprašovač I-Neb AAD:

Farmakokinetické vlastnosti v rámci špecifických podmienok klinického skúšania s predĺženou dobou inhalácie sa skúmali v randomizovanom, skríženom klinickom skúšaní u 19 zdravých dospelých mužov po inhalácii jednej dávky Ventavisu 10 mikrogramov/ml a Ventavisu 20 mikrogramov/ml (dávka 5 mikrogramov iloprostu na náustok) pomocou systému I-Neb. Po inhalácii Ventavisu 20 mikrogramov/ml sa zistili porovnateľné systémové expozície (AUC (0- $t_{\text{last}}$ )) a o približne 30 % vyššie maximálne sérové koncentrácie ( $C_{\max}$ ) v porovnaní s Ventavisom 10 mikrogramov/ml, čo bolo v súlade s pozorovanou kratšou dobou inhalácie pri používaní Ventavisu 20 mikrogramov/ml.

### Charakteristiky u pacientov

*Poškodenie funkcie obličiek*

V klinickom skúšaní s intravenóznou infúziou iloprostu sa ukázalo, že pacienti s obličkovým zlyhaním v konečnej fáze, ktorí sa podrobujú intermitentnej dialytickej liečbe, majú významne nižší klírens (priemerný  $CL=5 \pm 2$  ml/minúta/kg) ako je klírens pozorovaný u pacientov s obličkovým zlyhaním, ktorí sa nepodrobujú intermitentnej dialytickej liečbe (priemerný  $CL=18 \pm 2$  ml/minúta/kg).

#### *Poškodenie funkcie pečene*

Keďže iloprost je rozsiahle metabolizovaný v pečeni, sú plazmové hladiny liečiva ovplyvnené zmenami funkcie pečene. V klinickom skúšaní s intravenóznym podávaním sa získali výsledky týkajúce sa 8 pacientov, ktorí mali cirhózu pečene. Priemerný klírens iloprostu je odhadovaný na 10 ml/minúta/kg.

#### *Pohlavie*

Pohlavie nemá pre farmakokinetiku iloprostu žiadnu klinickú relevanciu.

#### *Starší pacienti*

Farmakokinetické vlastnosti sa neskúmali u starších pacientov.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

#### Systémová toxicita

V štúdiách akútnej toxicity vyvolali jednorazové intravenózne a perorálne dávky iloprostu ťažké príznaky intoxikácie alebo úmrtie (intravenózne) v dávkach dvakrát rádovo vyšších ako je intravenózna terapeutická dávka. Ak uvážime vysokú farmakologickú účinnosť iloprostu a absolútne dávky požadované na terapeutické účely, výsledky získané v štúdiách akútnej toxicity neindikujú riziko akútnych nežiaducich účinkov u ľudí. Ako sa dá u prostacyklínu očakávať, iloprost vyvolal hemodynamické účinky (vazodilatáciu, sčervenenie pokožky, hypotenziu, inhibíciu funkcie krvných doštičiek, ťažkosti s dýchaním) a všeobecné znaky intoxikácie, ako je apatia, poruchy chôdze a zmeny v držaní tela.

Pokračujúca intravenózna/subkutánna infúzia iloprostu v dĺžke až 26 týždňov u hlodavcov i nehlodavcov nevyvolala žiadnu orgánovú toxicitu pri hladinách dávky, ktoré prekročili terapeutickú systémovú expozíciu u človeka 14 až 47-krát (na základe hladín v plazme). Pozorovali sa iba očakávané farmakologické účinky, ako hypotenzia, sčervenenie pokožky, dýchavičnosť a zvýšená črevná motilita.

V tejto chronickej inhalačnej štúdií na potkanoch počas obdobia 26 týždňov bola najvyššia dosiahnuteľná dávka 48,7 mikrogramov/kg/deň identifikovaná ako „hladina, pri ktorej sa nepozorovali žiadne nežiaduce účinky“ (NOAEL). Systémové expozície prekračovali terapeutické expozície u ľudí faktormi vyššími než 10 ( $C_{max}$ , súhrnná hodnota AUC).

#### Genotoxický potenciál, karcinogenita

Štúdie *in vitro* (bakteriálne bunky, bunky cicavcov, ľudské lymfocyty) a *in vivo* (mikronukleárny test) na genotoxické účinky nepriniesli žiadny dôkaz mutagénneho potenciálu.

V štúdiách karcinogenity u potkanov a myší sa nepozoroval žiadny karcinogénny potenciál iloprostu.

#### Reprodukčná toxikológia

V štúdiách embryo- a fetotoxicity u potkanov viedlo pokračujúce intravenózne podávanie iloprostu k anomáliám u jednotlivých článkov predných labiek u niekoľkých zárodokov/mláďat bez závislosti od dávky.

Tieto alterácie sa nepovažujú za teratogénne účinky, ale najpravdepodobnejšie sa vzťahujú na retardáciu rastu vyvolanú iloprostom v neskoršej organogenéze z dôvodu hemodynamických alterácií vo fetoplacentovej jednotke. U potomstva sa v dospelosti nepozorovali žiadne poruchy postnatálneho

vývoja a reprodukčnej výkonnosti, čo poukazuje na to, že pozorovaná retardácia u potkanov bola v priebehu postnatálneho vývoja kompenzovaná. V komparatívnych štúdiách embryotoxicity u králikov a opíc sa žiadne podobné anomálie prstov alebo iné štrukturálne abnormality nepozorovali, aj po výrazne vyšších dávkach, ktoré viacnásobne prevyšovali dávky pre človeka. U potkanov bol pozorovaný prestup nízkych hladín iloprostu a/alebo metabolitov do mlieka (menej ako 1 % dávky iloprostu podanej intravenózne). U zvierat vystavených účinku liečiva počas laktácie sa nepozorovali žiadne poruchy postnatálneho vývoja a reprodukčnej výkonnosti.

#### Lokálna znášateľnosť, kontaktná senzibilizácia a antigénový potenciál

V štúdiách inhalácie u potkanov nevyvolalo podávanie liekovej formy iloprostu s koncentráciou 20 mikrogramov/ml v dĺžke až 26 týždňov žiadne lokálne podráždenie horného a dolného respiračného traktu.

Štúdia senzibilizácie pokožky (maximalizačný test) a štúdia antigénnosti u morčiat nepreukázali žiadny senzibilizačný potenciál.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

Trometamol  
Etanol  
Chlorid sodný  
Kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)  
Voda na injekciu

### **6.2 Inkompatibility**

Nevykonalí sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

Ventavis 10 mikrogramov/ml roztok pre rozprašovač  
2 roky.

Ventavis 20 mikrogramov/ml roztok pre rozprašovač  
5 rokov.

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek si nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

#### **Ventavis 10 mikrogramov/ml roztok pre rozprašovač**

- 1 ml ampulky, bezfarebné sklo typu I, obsahujúce 1 ml roztoku pre rozprašovač, označené dvomi farebnými krúžkami (biely a žltý).
- 3 ml ampulky, bezfarebné sklo typu I, obsahujúce 2 ml roztoku pre rozprašovač, označené dvomi farebnými krúžkami (biely a ružový).

*Ampulky s 1 ml roztoku pre rozprašovač (na použitie so systémom Breelib alebo I-Neb AAD):*

Balenia obsahujúce:

- 30 ampuliek
- 42 ampuliek.

Multipaky obsahujúce:

- 168 (4 x 42) ampuliek
- 168 (4 x 42) ampuliek zabalených spolu so spotrebnou súpravou Breelib (obsahujúcou 1 náustok a 1 medikačnú komoru).

*Ampulky s 2 ml roztoku pre rozprašovač (na použitie so systémom Venta-Neb):*

Balenia obsahujúce:

- 30 ampuliek
- 90 ampuliek
- 100 ampuliek
- 300 ampuliek.

Multipaky obsahujúce:

- 90 (3 x 30) ampuliek
- 300 (10 x 30) ampuliek.

### **Ventavis 20 mikrogramov/ml roztok pre rozprašovač**

- 1 ml ampulky, bezfarebné sklo typu I, obsahujúce 1 ml roztoku pre rozprašovač, označené dvomi farebnými krúžkami (žltý a červený).

*Ampulky s 1 ml roztoku pre rozprašovač (na použitie so systémom Breelib alebo I-Neb AAD):*

Balenia obsahujúce:

- 30 ampuliek
- 42 ampuliek.

Multipaky obsahujúce:

- 168 (4 x 42) ampuliek
- 168 (4 x 42) ampuliek zabalených spolu so spotrebnou súpravou Breelib (obsahujúcou 1 náustok a 1 medikačnú komoru).

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Pre každú inhaláciu treba preniesť celý obsah jednej otvorenej ampulky Ventavisu do medikačnej komory tesne pred použitím.

Po každej inhalácii sa musí akýkoľvek roztok, ktorý zostal v rozprašovači, vyhodiť. Okrem toho sa majú dôsledne dodržiavať pokyny týkajúce sa hygieny a čistenia rozprašovačov, ktoré poskytl výrobcovia zdravotníckych pomôcok.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Nemecko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

### **Ventavis 10 mikrogramov/ml roztok pre rozprašovač**

EU/1/03/255/001  
EU/1/03/255/002  
EU/1/03/255/003  
EU/1/03/255/004  
EU/1/03/255/005  
EU/1/03/255/006  
EU/1/03/255/007  
EU/1/03/255/008  
EU/1/03/255/011  
EU/1/03/255/013

### **Ventavis 20 mikrogramov/ml roztok pre rozprašovač**

EU/1/03/255/009  
EU/1/03/255/010  
EU/1/03/255/012  
EU/1/03/255/014

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 16. september 2003

Dátum posledného predĺženia registrácie: 26. august 2013

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

02/2019

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>.