

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ventavis® 20 Mikrogramm/ml Lösung für einen Vernebler

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Lösung enthält 20 Mikrogramm Iloprost (als Iloprost-Trometamol).

Jede Ampulle zu 1 ml Lösung enthält 20 Mikrogramm Iloprost.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jeder ml enthält 1,62 mg Ethanol 96 % (entspricht 1,50 mg Ethanol).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Lösung für einen Vernebler.

Klare, farblose bis leicht gelbliche Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung erwachsener Patienten mit primärer pulmonaler Hypertonie im funktionellen Schweregrad NYHA III zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit und der Symptomatik.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Anwendung von Ventavis sollte nur von einem in der Behandlung der pulmonalen Hypertonie erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden.

Dosierung

Dosierung pro Einzelinhalation

Ausschließlich für Patienten, die mit einer Erhaltungsdosis von 5 Mikrogramm behandelt werden und bei denen es unter Ventavis 10 Mikrogramm/ml wiederholt zu verlängerten Inhalationszeiten kam, was zu einer unvollständigen Inhalation führen könnte, darf ein Wechsel zu Ventavis 20 Mikrogramm/ml in Betracht gezogen werden. Bei einem Wechsel von Ventavis 10 Mikrogramm/ml zu Ventavis 20 Mikrogramm/ml ist eine Überwachung durch den behandelnden Arzt erforderlich, um die akute Verträglichkeit in Bezug auf die schnellere Freisetzungsrates von Iloprost bei doppelter Konzentration zu kontrollieren.

Tagesdosis

Pro Tag sollten 6 bis 9 Einzelinhalationsdosen angewendet werden, je nach individuellem Bedarf und Verträglichkeit.

Behandlungsdauer

Die Dauer der Behandlung richtet sich nach dem klinischen Zustand und unterliegt der Entscheidung des Arztes. Sollte es unter dieser Behandlung zu einer Verschlechterung kommen, sollte eine intravenöse Prostacyclinbehandlung in Erwägung gezogen werden.

Patienten mit Leberfunktionseinschränkung

Die Elimination von Iloprost ist bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen herabgesetzt (siehe Abschnitt 5.2).

Um eine unerwünschte Akkumulation im Tagesverlauf zu vermeiden, ist bei diesen

Patienten während der anfänglichen Dosistitration besonders vorsichtig vorzugehen. Zunächst sollten unter Verwendung von Ventavis 10 Mikrogramm/ml Dosen von 2,5 Mikrogramm in einem Intervall von 3–4 Stunden angewendet werden (entspricht einer Anwendung von max. 6 Dosen pro Tag). Anschließend können die Dosierintervalle vorsichtig je nach individueller Verträglichkeit verkürzt werden. Wenn eine Dosis von bis zu 5 Mikrogramm angezeigt ist, sollten auch hier zunächst wieder Dosierintervalle von 3–4 Stunden gewählt werden, die später je nach individueller Verträglichkeit verkürzt werden können. Eine Akkumulation von Iloprost nach mehrtägiger Behandlung ist aufgrund der nächtlichen Anwendungspause nicht wahrscheinlich.

Patienten mit Nierenfunktionseinschränkung

Es besteht keine Notwendigkeit zur Dosisanpassung bei Patienten mit einer Kreatininclearance > 30 ml/min (Bestimmung des Serum-Kreatinins nach der Formel von Cockcroft und Gault). Patienten mit einer Kreatininclearance von ≤ 30 ml/min wurden in den klinischen Prüfungen nicht untersucht. Daten mit intravenös verabreichtem Iloprost weisen darauf hin, dass die Ausscheidung bei Patienten mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz herabgesetzt ist. Daher gelten die gleichen Dosierungsempfehlungen wie für Patienten mit Leberfunktionsstörung (siehe vorheriger Abschnitt).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ventavis bei Kindern im Alter von bis zu 18 Jahren ist nicht erwiesen.

Es liegen keine Daten aus kontrollierten klinischen Studien vor.

Art der Anwendung

Ventavis ist zur Inhalation der vernebelten Lösung bestimmt (siehe Abschnitt 6.6).

Die gebrauchsfertige Lösung für einen Vernebler wird mittels des Medikamentenverbreitungssystems I-Neb-AAD-System für pulmonale Arzneimittel inhaliert.

Das Inhalationsgerät gibt am Mundstück 5 Mikrogramm Iloprost frei. Die mittlere Tröpfchengröße (MMAD) des Aerosols, gemessen an einem I-Neb-AAD-Verneblungssystem ausgestattet mit einem Power Level 10 Chip, war zwischen Ventavis 20 Mikrogramm/ml (goldener Programmchip) und Ventavis 10 Mikrogramm/ml (ilafarbener Programmchip) gleich (z.B.: ca. 2,0 Mikrometer).

Es wird empfohlen, die Räumlichkeiten gut zu belüften, um eine versehentliche Exposition zu minimieren.

Gebrauchsanleitung für das I-Neb-AAD-System:

Das I-Neb-AAD-System ist ein tragbares Handverneblersystem mit „Vibrating-mesh“-Technologie. Bei diesem System werden Tröpfchen durch Ultraschall-Technik erzeugt, wobei die Lösung durch ein Maschengeflecht gedrückt wird. Dieser Vernebler überwacht das Atemmuster, um die Aerosolimpulszeit zu ermitteln, die für eine Abgabe der voreingestellten Dosis von 5 Mikrogramm Iloprost der Ventavis 20 Mikrogramm/ml Inhalationslösung erforderlich ist.

Beim Gebrauch des I-Neb-AAD-Systems müssen die folgenden Anweisungen beachtet werden.

Die abgegebene Dosis des I-Neb-AAD-Systems wird gemeinsam durch die Verneblerkammer und einen Programmchip gesteuert. Jede Verneblerkammer ist farbkodiert und verfügt über einen entsprechenden farbkodierten Programmchip.

Für die 5-Mikrogramm-Dosis von Ventavis 20 Mikrogramm/ml wird die Verneblerkammer mit dem goldenen Verschluss zusammen mit dem goldenen Programmchip verwendet.

Für jede Einzelinhalation mit dem I-Neb-AAD muss der Inhalt einer Ampulle mit 1 ml Ventavis 20 Mikrogramm/ml, die mit zwei farbigen Ringen (gelb-rot) gekennzeichnet ist, unmittelbar vor der Anwendung in die Verneblerkammer gegeben werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Situationen, in denen die Wirkung von Ventavis auf die Thrombozyten das Blutungsrisiko erhöhen kann (z.B. floride Ulkuskrankheit, Trauma, intrakranielle Blutungen).
- Schwere koronare Herzkrankheit oder instabile Angina pectoris.
- Myokardinfarkt innerhalb der letzten sechs Monate.
- Dekompensierte Herzinsuffizienz, wenn diese nicht unter engmaschiger ärztlicher Kontrolle steht.
- Schwere Arrhythmien.
- Zerebrovaskuläre Ereignisse (z.B. transiente ischämische Attacke, Schlaganfall) innerhalb der letzten 3 Monate.
- Pulmonale Hypertonie aufgrund einer pulmonalen veno-okklusiven Erkrankung.
- Angeborene oder erworbene Klappenfehler mit klinisch relevanten myokardialen Funktionsstörungen, die nicht mit einer pulmonalen Hypertonie assoziiert sind.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Anwendung von Ventavis wird nicht empfohlen bei Patienten mit instabiler pulmonaler Hypertonie und mit fortgeschrittener Rechtsherzinsuffizienz. Im Fall klinischer Verschlechterung oder Zunahme der Rechtsherzinsuffizienz sollte der Wechsel zu anderen Arzneimitteln in Erwägung gezogen werden.

Hypotonie

Der Blutdruck ist während der Einleitung der Ventavis-Therapie zu überwachen. Bei Patienten mit niedrigem systemischen Blutdruck und bei Patienten mit posturaler Hypotonie oder bei Patienten, die Arzneimittel anwenden, die bekanntermaßen den Blutdruck senken, ist dafür zu sorgen, dass eine weitere Blutdrucksenkung vermieden wird. Bei Patienten mit einem systolischen Blutdruck unter 85 mmHg ist von der Einleitung einer Behandlung mit Ventavis abzuweichen. Der Arzt sollte aufmerksam auf Begleiterkrankungen oder gleichzeitig verabreichte Arzneimittel achten, die das Risiko einer Hypotonie und von Synkopen steigern könnten (siehe Abschnitt 4.5).

Synkope

Die pulmonal-vasodilatatorische Wirkung von inhaliertem Iloprost ist von kurzer Dauer (im Bereich von 1 bis 2 Stunden). Eine Synkope ist ein häufiges Symptom der Erkrankung selbst und kann auch unter der Therapie auftreten. Patienten, bei denen im Zusammenhang mit der pulmonalen Hypertonie Synkopen auftreten, sollten jede außergewöhnliche Belastung, z.B. durch körperliche Anstrengung, vermeiden. Vor einer körperlichen Anstrengung könnte es nützlich sein zu inhalieren. Das verstärkte Auftreten von Synkopen kann therapeutische Lücken, unzureichende Wirksamkeit und/oder eine Verschlechterung der Krankheit widerspiegeln. Die Notwendigkeit einer Dosisanpassung und/oder Therapieänderung ist in diesen Fällen in Betracht zu ziehen (siehe Abschnitt 4.8).

Patienten mit Atemwegserkrankungen

Die Inhalation von Ventavis kann möglicherweise Bronchospasmen verursachen, insbesondere bei Patienten mit bronchialer Hyperaktivität (siehe Abschnitt 4.8). Zudem ist der Nutzen von Ventavis bei Patienten mit gleichzeitiger chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) und schwerem Asthma bislang nicht belegt. Patienten mit gleichzeitigen akuten pulmonalen Infektionen, COPD und schwerem Asthma sollten sorgfältig überwacht werden.

Sollten bei der Anwendung von inhaliertem Iloprost bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie Zeichen eines pulmonalen Ödems auftreten, ist an die Möglichkeit einer assoziierten pulmonalen veno-okklusiven Erkrankung zu denken. Die Behandlung muss dann beendet werden.

Pulmonal veno-okklusive Erkrankung

Pulmonale Vasodilatoren können den kardiovaskulären Zustand von Patienten mit pulmonal veno-okklusiver Erkrankung signifikant verschlechtern. Sollten Anzeichen eines Lungenödems auftreten, ist an die Möglichkeit einer assoziierten pulmonal veno-okklusiven Erkrankung zu denken und die Behandlung mit Ventavis abzubrechen.

Unterbrechung der Therapie

Für den Fall einer Unterbrechung der Therapie mit Ventavis kann das Risiko eines rebound-Effektes formal nicht ausgeschlossen werden. Bei Beendigung der inhalativen Behandlung mit Iloprost sollte der Patient sorgfältig überwacht und eine Alternativbehandlung bei kritisch kranken Patienten in Betracht gezogen werden.

Eingeschränkte Nieren- oder Leberfunktion

Daten zur intravenösen Gabe von Iloprost zufolge ist bei Patienten mit Leberfunktionsstörung und bei Patienten mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz die Elimination von Iloprost reduziert (siehe Abschnitt 5.2). Eine behutsame anfängliche Dosistrierung mit Dosierintervallen von 3–4 Stunden wird empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Blutzuckerspiegel

Eine längere orale Behandlung mit Iloprost-Clathrat bis zu einem Jahr war bei Hunden mit geringfügig erhöhten Nüchternblutzuckerspiegeln assoziiert. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass dies bei längerer

Ventavis-Therapie beim Menschen ebenfalls der Fall ist.

Unbeabsichtigte Exposition mit Ventavis

Zur Minimierung einer versehentlichen Exposition ist Ventavis 20 Mikrogramm/ml mit dem atemzuggetriggerten System I-Neb-Vernebler zu verwenden. Es wird empfohlen, die Räumlichkeiten gut zu belüften.

Neugeborene, Säuglinge, Kleinkinder und Schwangere sollten nicht in der Raumluft befindlichem Ventavis ausgesetzt sein.

Haut- und Augenkontakt, orale Einnahme

Ventavis-Lösung für einen Vernebler sollte nicht mit der Haut und den Augen in Kontakt kommen. Auch eine orale Aufnahme von Ventavis-Lösung sollte vermieden werden. Während der Anwendung muss eine Gesichtsmaske vermieden und nur ein Mundstück verwendet werden.

Ventavis enthält Alkohol

Enthält Alkohol (weniger als 100 mg pro Einzeldosis).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Iloprost kann die Wirkung von Vasodilatoren und Antihypertonika verstärken und damit das Risiko einer Hypotonie erhöhen (siehe Abschnitt 4.4). Bei gleichzeitiger Anwendung von Ventavis und anderen Antihypertonika oder Vasodilatoren ist Vorsicht geboten; Dosisanpassungen könnten erforderlich werden.

Da Iloprost die Thrombozytenfunktion hemmt, kann seine Anwendung zusammen mit Antikoagulanzen (wie Heparin, Antikoagulanzen vom Cumarin-Typ) oder sonstigen Inhibitoren der Thrombozytenaggregation (wie Acetylsalicylsäure, nicht-steroidale Antiphlogistika, Ticlopidin, Clopidogrel, Glykoprotein-IIb/IIIa-Antagonisten: Abciximab, Eptifibatid und Tirofiban) das Blutungsrisiko erhöhen. Bei Patienten, die Antikoagulanzen oder andere Thrombozytenaggregationshemmer anwenden, wird eine sorgfältige Überwachung gemäß der allgemeinen medizinischen Praxis empfohlen.

Die intravenöse Infusion von Iloprost hat beim Menschen weder eine Auswirkung auf die pharmakokinetischen Eigenschaften mehrfacher oraler Dosen von Digoxin noch auf die pharmakokinetischen Eigenschaften von gleichzeitig angewendetem Gewebeplasminogenaktivator (t-PA). Obwohl keine klinischen Studien durchgeführt wurden, zeigten *in-vitro*-Studien zum Hemmpotenzial von Iloprost auf die Wirkung von Cytochrom P450-Enzymen, dass keine relevante Hemmung der Wirkstoffmetabolisierung über diese Enzyme durch Iloprost zu erwarten ist.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Tierexperimentelle Studien haben Reproduktionseffekte gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Iloprost bei Schwangeren vor. In Anbetracht des potenziellen Nutzens für die Mutter kann die

Anwendung von Ventavis während der Schwangerschaft bei solchen Frauen in Betracht gezogen werden, die sich trotz der bekannten Risiken einer pulmonalen Hypertonie während der Schwangerschaft für die Fortsetzung ihrer Schwangerschaft entschieden haben.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Iloprost/Metabolite in die Muttermilch übergehen. Bei Ratten wurde Iloprost in sehr geringen Mengen in der Milch nachgewiesen (siehe Abschnitt 5.3.). Ein potenzielles Risiko für den gestillten Säugling kann nicht ausgeschlossen werden; daher ist auf das Stillen während der Behandlung mit Ventavis vorzugsweise zu verzichten.

Fertilität

Tierexperimentelle Studien haben keine schädigende Wirkung von Iloprost auf die Fertilität gezeigt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Bei Patienten mit Symptomen einer Hypotonie, wie z.B. Schwindel, hat Ventavis einen großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Zu Beginn der Therapie sollte jegliche Wirkung auf den einzelnen Patienten sorgfältig ermittelt werden.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Neben lokalen Wirkungen, die auf die inhalative Anwendung von Iloprost zurückzuführen sind, wie z.B. Husten, hängen Nebenwirkungen von Iloprost mit den pharmakologischen Eigenschaften von Prostacyclinen zusammen.

Die in klinischen Studien am häufigsten ($\geq 20\%$) beobachteten Nebenwirkungen schließen Vasodilatation (einschließlich Hypotonie), Kopfschmerzen und Husten ein. Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen waren Hypotonie, Blutungsereignisse und Bronchospasmen.

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Die nachstehenden Angaben zu Nebenwirkungen basieren auf zusammengefassten Daten aus klinischen Studien der Phase II und III, in denen 131 Patienten das Arzneimittel angewendet hatten, sowie auf Daten aus der Anwendungsbeobachtung. Die Häufigkeitskategorien, in denen das Auftreten von Nebenwirkungen beschrieben wird, sind folgendermaßen definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$) und häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Nebenwirkungen, die lediglich im Rahmen der fortlaufenden Anwendungsbeobachtungen gemeldet wurden und deren Häufigkeit anhand von klinischen Studien nicht abzuschätzen war, sind mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ aufgeführt.

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Siehe Tabelle auf Seite 3



Systemorganklasse (MedDRA)	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Häufigkeit nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Blutungsereignisse*§		Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems			Hypersensitivität
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Schwindel	
Herzerkrankungen		Tachykardie Palpitationen	
Gefäßerkrankungen	Vasodilatation, Flush	Synkopen§ (siehe Abschnitt 4.4) Hypotonie*	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Beschwerden/Schmerzen in der Brust Husten	Dyspnoe Pharyngolaryngeale Schmerzen Reizungen im Hals	Bronchospasmen* (siehe Abschnitt 4.4)/pfeifende Atmung (Giemen)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Diarrhoe Erbrechen Reizungen von Mund und Zunge einschließlich Schmerzen	Dysgeusie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Hautausschlag	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Schmerzen im Kiefer/Trismus		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	peripheres Ödem§		

* Von lebensbedrohlichen und/oder fatal verlaufenden Fällen wurde berichtet.

§ Siehe Abschnitt „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Wie zu erwarten traten Blutungsereignisse (hauptsächlich Epistaxis und Hämoptysis) in dieser Patientenpopulation mit einem hohen Anteil an antikoagulierten Patienten sehr häufig auf. Das Blutungsrisiko kann bei Patienten, die zusätzlich mit potenziellen Thrombozytenaggregationshemmern oder Antikoagulanzen behandelt werden, erhöht sein (siehe Abschnitt 4.5). Fatal verlaufende Fälle schlossen zerebrale und intrakranielle Blutungen ein.

Synkopen sind ein häufiges Symptom der Erkrankung selbst, können aber auch unter der Therapie auftreten. Das vermehrte Auftreten von Synkopen kann mit einer Verschlechterung der Erkrankung oder mit einer unzureichenden Wirkung des Präparates zusammenhängen (siehe Abschnitt 4.4).

In klinischen Studien wurden periphere Ödeme bei 19,1 % der Patienten unter Iloprost und bei 22,2 % der Patienten unter Placebo berichtet. Das periphere Ödem ist ein sehr häufig vorkommendes Symptom der Erkrankung selbst, aber es kann auch unter der Therapie auftreten. Das Auftreten eines peripheren Ödems kann mit der Verschlechterung der Erkrankung oder einer unzureichenden Wirksamkeit des Produktes zusammenhängen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de>, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Im Falle einer Überdosierung könnte mit hypotensiven/vasovagalen Reaktionen sowie mit Kopfschmerz, Gesichtsrötung, Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe zu rechnen sein. Erhöhter Blutdruck, Bradykardie oder Tachykardie sowie Schmerzen in den Extremitäten oder Rückenschmerzen sind möglich.

Management

Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt. Bei Überdosierungserscheinungen wird empfohlen, die Inhalation abbrechen, den Patienten zu beobachten und symptomatische Maßnahmen zu ergreifen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antithrombotische Mittel, Thrombozytenaggregationshemmer exklusive Heparin, ATC-Code: B01AC11

Iloprost, der Wirkstoff in Ventavis, ist ein synthetisches Prostacyclin-Analogon. Folgende pharmakologische Wirkungen wurden *in-vitro* beobachtet:

- Hemmung der Aggregation, Adhäsion und Freisetzungsreaktion von Thrombozyten
- Dilatation von Arteriolen und Venolen
- Erhöhung der Kapillardichte und Reduktion einer erhöhten Gefäßpermeabilität durch Mediatoren wie Serotonin oder Histamin in der Mikrozirkulation
- Stimulation des endogenen fibrinolytischen Potenzials

Die pharmakologischen Wirkungen nach der Inhalation von Ventavis sind:

Direkte Vasodilatation der arteriellen pulmonalen Strombahn mit anschließender signifi-

kanter Verbesserung von pulmonalarteriellem Druck, pulmonalvaskulärem Widerstand und Herzzeitvolumen sowie gemischtvenöser Sauerstoffsättigung.

In einer kleinen, randomisierten, 12 Wochen dauernden, doppelblinden, placebokontrollierten Studie (STEP-Studie) konnte gezeigt werden, dass 34 Patienten, die 125 mg Bosentan zweimal täglich über mindestens 16 Wochen erhalten hatten und die vor Beginn der Studie in einem stabilen hämodynamischen Zustand waren, die zusätzliche Gabe von inhaliertem Iloprost in einer Konzentration von 10 Mikrogramm/ml (bis zu 5 Mikrogramm 6- bis 9-mal am Tag während der Stunden des Wachseins) gut vertrugen. Die durchschnittliche täglich inhalierte Dosis betrug 27 Mikrogramm und die durchschnittliche Anzahl an Inhalationen pro Tag 5,6. Die akuten Nebenwirkungen bei Patienten, die gleichzeitig Bosentan und Iloprost erhielten, stimmten mit denen überein, die durch umfassendere Erfahrungen aus der Phase-III-Studie an mit Iloprost allein behandelten Patienten berichtet wurden. Über die Wirksamkeit der Kombinationstherapie konnte keine verlässliche Aussage gemacht werden, da die Stichprobe begrenzt und die Studie von kurzer Dauer war.

Es sind keine Daten aus klinischen Prüfungen verfügbar, in denen intraindividuell die akute hämodynamische Reaktion nach intravenöser Anwendung direkt mit der nach inhalativer Aufnahme von Iloprost verglichen wurde. Die beobachteten hämodynamischen Reaktionen deuten auf einen sofortigen Wirkeintritt mit bevorzugter Wirkung der inhalativen Behandlung auf die pulmonalen Gefäße hin. Die pulmonal-vasodilatatorische Wirkung jeder Einzelinhalation lässt innerhalb von ein bis zwei Stunden nach.

Jedoch wird dem prädiktiven Wert dieser Daten zur akuten Hämodynamik nur begrenzte Aussagekraft zugeschrieben, da die akute Reaktion nicht in allen Fällen mit dem

Langzeitnutzen der Behandlung mit inhaliertem Iloprost korreliert.

Wirksamkeit bei Erwachsenen mit pulmonaler Hypertonie

Eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische, placebo-kontrollierte Phase-III-Studie (Studie RRA 02997) wurde bei 203 erwachsenen Patienten mit stabiler pulmonaler Hypertonie durchgeführt (inhaliertes Iloprost in einer Konzentration von 10 Mikrogramm/ml: n = 101; Placebo: n = 102). Inhaliertes Iloprost (oder Placebo) wurde zusätzlich zu der aktuellen Behandlung des Patienten gegeben, welche die Kombination von Antikoagulanzen, Vasodilatoren (z. B. Calciumantagonisten), Diuretika, Sauerstofftherapie und Digitalis einschließen konnte, jedoch nicht PGI₂ (Prostacyclin oder seine Analoga). Von den Patienten hatten 108 eine primäre pulmonale Hypertonie, 95 eine sekundäre pulmonale Hypertonie von denen 56 auf eine chronisch thromboembolische Erkrankung zurückzuführen waren, 34 auf Bindegeweberkrankungen beruhten (einschließlich CREST und Sklerodermie) und 4 mit der Einnahme von Appetitzüglern assoziiert waren. Die Ausgangswerte des 6-Minuten-Gehstrecken-Tests spiegelten eine mittelschwere Einschränkung der körperlichen Belastbarkeit wider: In der Iloprost-Gruppe war der Mittelwert 332 Meter (Median: 340 Meter) und in der Placebo-Gruppe war der Mittelwert 315 Meter (Median: 321 Meter). Die mediane täglich inhalierte Dosis betrug in der Iloprost-Gruppe 30 Mikrogramm (12,5 bis 45 Mikrogramm/Tag). In dieser Studie war der primäre klinische Endpunkt definiert als ein kombinierter Endpunkt, bestehend aus der Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit (6-Minuten-Gehstrecken-Test) nach 12 Wochen um mindestens 10 % im Vergleich zum Ausgangswert und der Verbesserung von mindestens einem NYHA-Stadium nach 12 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert und keine Verschlechterung der pulmonalen Hypertonie oder Tod innerhalb der ersten 12 Wochen. Bei Iloprost betrug die Ansprechrate 16,8 % (17/101) und in der Placebo-Gruppe 4,9 % (5/102) (p = 0,007).

Nach 12 Wochen Behandlung betrug die mittlere Verbesserung der Gehstrecke bestimmt im 6-Minuten-Gehstrecken-Test im Vergleich zum Ausgangswert in der Iloprost-Gruppe 22 Meter (-3,3 Meter in der Placebo-Gruppe, ohne Bereinigung der Daten für Tod oder fehlende Werte).

In der Iloprost-Gruppe verbesserte sich das NYHA-Stadium bei 26 % der Patienten (Placebo: 15 %) (p = 0,032), blieb bei 67,7 % der Patienten unverändert (Placebo: 76 %) und verschlechterte sich bei 6,3 % der Patienten (Placebo: 9 %). Invasive hämodynamische Parameter wurden zu Beginn und nach 12 Wochen der Behandlung ermittelt.

Die Analyse der Subgruppe der Patienten mit sekundärer pulmonaler Hypertonie zeigte beim 6-Minuten-Gehstrecken-Test keinen Behandlungseffekt im Sinne eines statistisch signifikanten Unterschiedes der Gehstreckenveränderung zwischen der Iloprost-Gruppe und der Placebo-Gruppe.

In der Subgruppe der 49 Patienten mit primärer pulmonaler Hypertonie, die eine

12-wöchige Behandlung mit inhaliertem Iloprost erhielten (46 Patienten in der Placebogruppe), wurde eine mittlere Verbesserung von 44,7 Metern bei einem mittleren Ausgangswert von 329 Metern beim 6-Minuten-Gehstrecken-Test beobachtet im Vergleich zu einer Verschlechterung von -7,4 Metern bei einem mittleren Ausgangswert von 324 Metern in der Placebo-Gruppe (ohne Bereinigung der Daten für Tod oder fehlende Werte).

Bei Kindern mit pulmonaler Hypertonie wurden keine Studien mit Ventavis durchgeführt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Bei inhalativer Anwendung von Iloprost in einer Konzentration von 10 Mikrogramm/ml bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie (Iloprostosis am Mundstück: 5 Mikrogramm: Inhalationsdauer zwischen 4,6 und 10,6 Minuten), wurden maximale Serumspiegel von 100 bis 200 Pikogramm/ml am Ende der Inhalation beobachtet. Diese Spiegel sinken mit Halbwertszeiten zwischen ca. 5 und 25 Minuten wieder ab. Innerhalb von 30 Minuten bis 2 Stunden nach Ende der Inhalation lässt sich Iloprost im zentralen Kompartiment nicht mehr nachweisen (Grenze der quantitativen Bestimmbarkeit: 25 Pikogramm/ml).

In einer randomisierten Crossover-Studie mit 19 gesunden, männlichen Erwachsenen wurde die Pharmakokinetik nach einer Inhalation von Ventavis 10 Mikrogramm/ml bzw. Ventavis 20 Mikrogramm/ml (Dosis von 5 Mikrogramm Iloprost am Mundstück) unter den spezifischen Studienbedingungen der verlängerten Inhalationszeit untersucht. Nach der Inhalation von Ventavis 20 Mikrogramm/ml wurden vergleichbare Werte für die systemische Exposition (AUC (0-t_{last})) und um ungefähr 30 % höhere maximale Serumspiegel (C_{max}) als bei Ventavis 10 Mikrogramm/ml festgestellt, was mit der beobachteten kürzeren Inhalationszeit bei Anwendung von Ventavis 20 Mikrogramm/ml im Einklang stand.

Verteilung

Zur Verteilung von Iloprost nach Inhalation wurden keine Untersuchungen durchgeführt.

Nach intravenöser Infusion bei gesunden Probanden lag das scheinbare Verteilungsvolumen im Steady-state bei 0,6 bis 0,8 l/kg. Die Gesamtplasmaproteinbindung von Iloprost ist im Bereich von 30 bis 3.000 Pikogramm/ml konzentrationsunabhängig und beträgt ca. 60 %, von denen 75 % an Albumin gebunden sind.

Biotransformation

Zur Biotransformation von Iloprost nach Inhalation von Ventavis wurden keine Untersuchungen durchgeführt.

Nach intravenöser Gabe wird Iloprost vollständig über die β -Oxidation der Carboxyl-Seitenkette metabolisiert. Es wird keine unveränderte Substanz ausgeschieden. Der Hauptmetabolit ist Tetranoriloprost, das im Urin in freier und konjugierter Form nachweisbar ist. Tetranoriloprost ist pharmakolo-

gisch inaktiv, wie in tierexperimentellen Untersuchungen gezeigt wurde. Ergebnisse von *in-vitro*-Studien zeigen, dass die CYP-450-abhängige Metabolisierung eine untergeordnete Rolle in der Biotransformation von Iloprost spielt. *In-vitro*-Untersuchungen lassen vermuten, dass die Metabolisierung von Iloprost in den Lungen nach intravenöser Gabe oder Inhalation ähnlich ist.

Elimination

Zur Elimination von Iloprost nach Inhalation wurden keine Untersuchungen durchgeführt.

Bei Probanden mit normaler Nieren- und Leberfunktion verläuft der Abbau von Iloprost nach intravenöser Infusion in den meisten Fällen zweiphasig mit mittleren Halbwertszeiten von 3 bis 5 Minuten und 15 bis 30 Minuten. Die Gesamt-Clearance von Iloprost beträgt 20 ml/kg/min, was auf einen extrahepatischen Beitrag zur Metabolisierung von Iloprost hindeutet.

Eine Untersuchung zur Massenbilanz wurde anhand von ³H-Iloprost bei gesunden Probanden durchgeführt. Nach intravenöser Infusion betrug die Wiederfindungsrate der Gesamtradioaktivität 81 % und die entsprechenden Wiederfindungsraten im Urin und Stuhl 68 % und 12 %. Die Metaboliten werden aus Plasma und Urin in 2 Phasen eliminiert, wobei Halbwertszeiten von ca. 2 und 5 Stunden (Plasma) bzw. 2 und 18 Stunden (Urin) berechnet wurden.

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

In einer Untersuchung mit intravenöser Infusion von Iloprost konnte gezeigt werden, dass Patienten mit terminalem Nierenversagen, die intermittierend dialysiert wurden, eine signifikant geringere Clearance (mittlere CL = 5 ± 2 ml/min/kg) aufwiesen als Patienten mit Niereninsuffizienz, die keine intermittierende Dialyse erhielten (mittlere CL = 18 ± 2 ml/min/kg).

Leberfunktionsstörung

Da Iloprost überwiegend in der Leber metabolisiert wird, werden die Plasmaspiegel des Wirkstoffs durch Veränderungen der Leberfunktion beeinflusst. In einer Untersuchung zur intravenösen Anwendung wurden Ergebnisse von 8 Patienten mit Leberzirrhose gewonnen. Die mittlere Clearance von Iloprost wird auf 10 ml/min/kg geschätzt.

Alter und Geschlecht

Das Geschlecht ist nicht von klinischer Relevanz für die Pharmakokinetik von Iloprost. Es liegen keine pharmakokinetischen Daten zu älteren Patienten vor.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Systemische Toxizität

In Untersuchungen am Tier zur akuten Toxizität führten einmalige intravenöse und orale Verabreichungen von Iloprost zu schweren Intoxikationserscheinungen oder Tod (intravenös) in Dosen, die etwa zwei Größenordnungen über der intravenösen therapeutischen Dosis lagen. Angesichts des hohen pharmakologischen Potenzials von Iloprost und der absoluten Dosen, die für therapeutische Zwecke erforderlich sind, deuten die

Ergebnisse, die in Untersuchungen zur akuten Toxizität gewonnen wurden, nicht auf ein Risiko akuter unerwünschter Wirkungen beim Menschen hin. Wie für ein Prostacyclin-Analogon zu erwarten, rief Iloprost hämodynamische Wirkungen (Vasodilatation, Hautrötung, Hypotonie, Hemmung der Thrombozytenfunktion, Atemnot) und allgemeine Zeichen einer Intoxikation wie Apathie, Gangstörungen und Haltungsveränderungen hervor.

Intravenöse/subkutane Dauerinfusionen von Iloprost bis zu 26 Wochen bei Nagern und Nicht-Nagern in Wirkstärken, die die therapeutische systemische Exposition beim Menschen um das 14fache und 47fache überschritten (basierend auf den Plasmaspiegeln), verursachten keine Organtoxizität. Es wurden lediglich zu erwartende pharmakologische Wirkungen wie Hypotonie, Hautrötung, Dyspnoe, gesteigerte intestinale Motilität beobachtet.

Ausgehend von den C_{max} -Werten bei Ratten war die systemische Exposition in diesen parenteralen Untersuchungen circa 3,5-mal höher als die maximal erreichbare Exposition nach Inhalation. Bei dieser maximal erreichbaren Dosis von 48,7 Mikrogramm/kg/Tag handelte es sich um den Wert, bei dem keine schädlichen Wirkungen zu beobachten sind (NOAEL = „no observed adverse effect level“), wie in bis zu 26-wöchigen Untersuchungen zur inhalativen Toxizität bei Ratten ermittelt wurde. Nach der Inhalation übertraf die systemische Exposition auf der Grundlage der AUC-Werte bei der Ratte die entsprechende therapeutische Exposition beim Menschen um das circa 13fache.

Genotoxisches Potenzial, Kanzerogenität

In-vitro- (Bakterien, Säugetierzellen, humane Lymphozyten) und *in-vivo*-Studien (Mikronukleus-Test) zur Beurteilung der Genotoxizität ergaben keine Hinweise auf mutagenes Potenzial.

In Untersuchungen zur Kanzerogenität bei Ratten und Mäusen war für Iloprost kein kanzerogenes Potenzial zu beobachten.

Reproduktionstoxikologie

In Untersuchungen zur embryonalen und fetalen Toxizität bei Ratten hatte die intravenöse Dauerinfusion von Iloprost unabhängig von der verabreichten Dosis bei einigen wenigen Feten/Jungtieren Missbildungen an einzelnen Phalangen der Vorderpfoten zur Folge.

Diese Veränderungen werden nicht als teratogene Wirkungen aufgefasst, sondern sind höchstwahrscheinlich auf eine Iloprost-induzierte Wachstumsstörung in der späten Organogenese aufgrund von hämodynamischen Veränderungen in der fetoplazentaren Einheit zurückzuführen. Beim aufgezogenen Nachwuchs waren keine Störungen der postnatalen Entwicklung oder der Fortpflanzungsfähigkeit zu beobachten, was darauf hindeutet, dass die bei Ratten beobachtete Wachstumsverzögerung im Laufe der postnatalen Entwicklung kompensiert wurde. In vergleichbaren Untersuchungen zur Embryotoxizität bei Kaninchen und Affen konnten keine solchen digitalen Anomalien oder sonstige makroskopische Auffälligkeiten beobachtet werden, auch nicht

nach beträchtlich höheren Dosen, die die humantherapeutische Dosis um ein Vielfaches übertrafen.

Bei Ratten wurde ein Übertritt von niedrigen Konzentrationen von Iloprost und/oder Metaboliten in die Milch beobachtet (weniger als 1 % der intravenös verabreichten Iloprost-Dosis). Bei Tieren, die dem Wirkstoff während der Stillzeit ausgesetzt waren, wurden keine Störungen der postnatalen Entwicklung oder der Fortpflanzungsfähigkeit beobachtet.

Lokale Verträglichkeit, Kontaktsensibilisierung und antigenes Potenzial

In Untersuchungen zur Inhalation bei Ratten führte die Verabreichung einer Iloprost-Formulierung mit einer Konzentration von 20 Mikrogramm/ml bis zu 26 Wochen zu keinerlei lokaler Reizung der oberen und unteren Atemwege.

Eine dermale Sensibilisierung (Maximierungstest) und eine Untersuchung zur Antigenität bei Meerschweinchen ergab kein sensibilisierendes Potenzial.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Trometamol
Ethanol 96 %
Natriumchlorid
Salzsäure (zur pH-Werteinstellung)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

1-ml-Ampullen, farblos, Glas Typ I, enthalten 1 ml Lösung für einen Vernebler und sind mit zwei farbigen Ringen (gelb-rot) gekennzeichnet.

1 ml Lösung für einen Vernebler:
Packungen zu 30 oder 42 Ampullen.
Bündelpackungen zu 168 (4 × 42) Ampullen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Für jede Einzelinhalation muss der Inhalt einer aufgebrochenen Ampulle Ventavis unmittelbar vor der Anwendung vollständig in die Verneblerkammer gegeben werden.

Nach jeder Inhalation sind im Vernebler verbliebene Lösungsreste zu verwerfen. Zusätzlich sind jegliche Anweisungen der Gerätehersteller zur Hygiene und Reinigung der Vernebler streng zu befolgen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Bayer Pharma AG
D-13342 Berlin
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
16. September 2003
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
26. August 2013

10. STAND DER INFORMATION

November 2014

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Bayer Vital GmbH
51368 Leverkusen
Tel.: (0214) 30-5 13 48
Fax: (0214) 30-5 16 03
E-Mail: bayer.vital@bayerhealthcare.com

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt