菲塔敏思
Ventavis Nebuliser Solution

衛署罕藥輸字第000011號
本藥須由醫師處方使用

1. 品名

菲塔敏思

2. 成分

1毫升的霧化液含10微克的iloprost (如同iloprost trometamol)。
(如需知完整賦形劑清單，請參見章節6.1“賦形劑”)。

3. 劑型

吸入用液劑

4. 臨床特性

4.1 適應症

原發性肺動脈高血壓

4.2 用法用量

本品可立即搭配章節“使用說明”所建議的霧化器等適當的吸入器來使用。原先的治療應依個人需要予以調整(參見章節4.5與其他藥物的交互作用及其他形式的交互作用)。

建議劑量：

● 成人

每次應從2.5微克的劑量開始(以霧化器吸嘴吸用)。可依個人需要及耐受性將劑量調高到5.0微克。

根據個人需要量及耐受程度每天吸用次數可以是6到9次。

依吸嘴及霧化器的類型，通常每次吸用時間約為4-10分鐘。

● 肝功能不全的病人

肝功能不全病人排除本品的能力減弱(參見章節5.2)。

為了避免藥品不良蓄積，這些病人在最初劑量調整時應特別注意。一開始，使用2.5微克的劑量並至少間隔3小時(符合每天最多給藥6次)。之後，可根據個人的耐受性謹慎地縮短服藥間隔。如果需要進一步增加到5.0微克的劑量，最初仍需選擇至少3小時的劑量間隔再依據個人的耐受性縮短間隔。因為服藥過程有夜間中斷的因素，治療數天後產生不良蓄積的可能性不大。

● 腎功能不全的病人

肌酸酐(creatinine)廓清率>30 ml/min (以Cockroft-Gault公式來計算血清中的肌酸酐)的病人，並不需要調整劑量。尚未針對肌酸酐廓清率≦30 ml/min的病人進行本品之臨床研究。依據靜脈注射iloprost的資料，需要血液透析的腎衰竭病人排除本品的能力減弱。關於劑量的建議，請見肝功能不全的病人。

● 兒科病人

使用於兒童及青少年(18歲以下)的經驗有限。因此本品不建議使用於兒科病人。

● 治療期間

本適應症疾病屬慢性疾病，治療期間視病人狀況而定。

4.3 禁忌

- 本品對血小板的作用可能會增加病人出血危險性的情況(例如：活動性十二指腸潰瘍、創傷、顱內出血)；
- 嚴重的冠狀動脈心臟病或不穩定的心絞痛；
- 前六個月有過心肌梗塞；
- 未嚴密監控的無法代償性心衰竭；
- 嚴重的心律不整；
- 疑似肺充血；
- 前三個月內有腦血管事件(暫時性缺氧、中風)；
- 因靜脈阻塞疾病引起的肺高血壓；
- 與肺高血壓無關但臨床上影響心肌功能的先天或後天性瓣膜缺損；
- 對本品任一成分過敏者。

4.4 特殊警語及注意事項

本品溶液勿與皮膚、眼睛接觸，亦應避免將本品經口吞食。於霧化過程中須避免使用面氣罩，只需使用吸嘴。

4.4.1 昏眩風險

醫師應對可能增加昏厥風險的併用情況或藥物存在有所警覺(參見章節4.5“與其他藥物的交互作用及其他形式的交互作用”)。

暈厥也是一種疾病本身常見的症狀。曾因肺高血壓而昏厥的病人應避免任何過度負荷，如體能運動等情形下使用本品。在運動之前，吸入本品可能有用。吸入本品的肺擴張效果是短效的(1到2個小時)。昏厥的發生率增加可反映出治療的缺口(therapeutic gaps)和/或疾病的惡化，需要考慮適應和/或改變治療方式(參見章節4.8“不良反應”)。

4.4.2 低血壓

當開始使用Ventavis應監測生命徵象。低血壓的病人慎防進一步降低血壓。本品不可用於收縮壓低於85 mm Hg的病人。

4.4.3 支氣管痙攣風險

本品可能引起支氣管痙攣的風險，特別是併有支氣管過度敏感的病人(參見章節4.8“不良反應”)。本品使用於併有慢性阻塞性肺部疾病(COPD)及嚴重氣喘的病人的益處尚未建立。有急性肺部感染，慢性阻塞性肺部疾病及嚴重氣喘的病人須小心監視。

4.4.4 肺靜脈高血壓

血栓性栓塞肺高血壓病人能以開刀治療時不應以本品為首選治療藥物。

當肺高壓的病人使用本品時發生肺水腫的跡象，應考量相關之肺靜脈閉塞疾病的可能性。應中止治療。

4.4.5 肝功能不全及須透析治療的腎衰竭病人

肝功能不全及須透析治療的腎衰竭病人排除本品的能力減弱，謹慎的最初劑量逐步調整時建議應間隔3-4小時給藥(參見章節4.2“用法用量”)。

4.4.6 懷孕與哺乳

對於使用Ventavis孕婦還沒有建立足夠的數據。因此，可能懷孕的婦女在接受本品治療期間應採有效的避孕。如果懷孕時，Ventavis應該於謹慎的風險效益評估後使用(參見章節4.6“懷孕及哺乳”)。

目前還不知道iloprost或其代謝物是否從人類乳汁排出。因此，婦女在使用Ventavis期間，不宜哺乳(參見章節4.6“懷孕及哺乳”)。

4.5 與其他藥物的交互作用及其他形式的交互作用

Iloprost可能會加強血管擴張劑和抗高血壓藥的降壓效果(請參見章節4.4“特殊警語及注意事項”)。當Ventavis與血管擴張劑或抗高血壓藥合併使用時要特別小心，可能需要調整劑量。

因iloprost有抑制血小板的功能，當與抗凝血劑(如heparin, coumarin類的抗凝血劑)或其他血小板凝集抑制劑(如乙醯水楊酸、非類固醇抗發炎劑、非選擇性磷酸二酯脢抑制劑(如：theophylline、pentoxifylline、dipyridamole、trapidil或ibudilast)、選擇性磷酸二酯酶3 (PDE3)抑制劑(如：amrinone、enoximone、milrinone、cilostazol、anagrelide)及硝基血管舒張劑等)共同使用時，可能會加強iloprost調節之血小板抑制作用，因而增加出血的危險性(請參見章節4.8“不良反應”)。

建議對一般醫療處置使用抗凝血劑或其他血小板凝集抑製劑的病人仔細監控。

本品使用前，超過8天每日口服達300毫克的乙醯水楊酸(acetylsalicylic acid)並不影響iloprost的藥動學。

人體研究的結果顯示iloprost輸注並不影響病人digoxin多次口服劑量的藥物動力學，對同時給予的t-PA的藥物動力學也沒影響。

雖然未執行臨床研究，探討iloprost對cytochrome P450酵素活性之抑制能力的體外試驗顯示iloprost不會藉由抑制這些酵素影響藥物代謝。

4.6 懷孕及哺乳

4.6.1 懷孕

肺動脈高血壓(PH)的婦女必須避免懷孕，因為它可能導致危及生命的疾病惡化。

孕婦使用本品的資料尚不充裕。在持續靜脈給藥的老鼠試驗中顯示本品無劑量依賴性的在少數胎兒/幼兒上有手指與腳趾的異常現象。這些影響不被視為致畸胎性，但本品很可能使胎兒胎盤處之血流動力學改變而引起發育遲緩，然而這些現象並未在其他物種中觀察到。對人體的潛在危險性未知。

因此可能懷孕的婦女在接受Ventavis治療期間應採有效的避孕。如果懷孕時，Ventavis應該於謹慎的風險效益評估後使用(請參見章節4.4“特殊警語及注意事項”)。

4.6.2 哺乳

目前不確定本品/代謝物是否會分泌至人類乳汁。從非臨床數據的證據顯示少量的iloprost或其代謝物會分泌至乳汁中(小於1% iloprost靜脈注射劑量)。因此，婦女在使用Ventavis期間不宜哺乳(請參見章節4.4“特殊警語及注意事項”)。

4.7 對開車及操作機械能力的影響

在開始使用時應留心適應觀察。若病人發生昏眩等低血壓狀況，其開車及操作機械的能力可能大受影響。

4.8 不良反應

4.8.1 安全性總覽

除了因吸入本品造成的局部反應如咳嗽增多外，iloprost不良反應與前列腺素的藥理特性有關。臨床試驗中最常見的不良反應(≥20%)包括血管舒張、頭痛及咳嗽增多。最嚴重的不良反應是低血壓、出血事件和支氣管痙攣。

4.8.2 不良反應之摘要報告表

Ventavis的藥物不良反應以下表呈現。它們是根據器官系統分類(MedDRA SOCs)。MedDRA最常用於描述某些反應和其他相類似之相關情況。

以下的藥物不良反應(ADR)是根據第二和第三階段的臨床試驗納入131名病人服用本品所匯集的數據，以及上市後的監測的資料。

臨床試驗發生的藥物不良反應按其頻率分類。頻率分組的定義按照以下規定：非常常見：≥1/10，常見：≥1/100至< 1/10。

僅在上市後監測期間確認之不良反應，以及臨床試驗資料無法評估發生頻率的不良反應，列在“頻率未知”欄位下。

在每個頻率族群中依嚴重度遞減列出其不良反應。

系統器官分類(MedDRA)	非常常見	常見	頻率未知
血液和淋巴系統失調	出血事件*§		血小板減少症
免疫系統失調			過敏
神經系統失調	頭痛	昏眩	
心臟疾患		心搏過速 心悸	
心血管失調	血管舒張	低血壓*、昏厥§	
呼吸、胸、縱膈疾病	胸痛、咳嗽	呼吸困難、咽喉疼痛、喉嚨刺激	支氣管痙攣*/哮喘、鼻塞
胃腸失調	噁心	腹瀉、嘔吐、口舌刺激和痛	味覺失調
皮膚和皮下組織失調		紅疹	
肌肉骨骼、結締組織及骨頭異常	頸部疼痛/牙關閉鎖	背痛	
全身性疾患與投藥部位症狀	周邊水腫§		

*危及生命的和/或致命的病例曾被通報。
§請參見章節4.8.3 ”不良反應的敘述。

4.8.3 不良反應的敘述

如預期的，肺高壓病人常見昏厥情況，但與治療組發生昏厥的頻率並無顯著差異(請參見章節4.4"特殊警語及注意事項")。

同時使用抗凝血劑的病人常見出血情形(主要是鼻出血和咳血)。當血小板凝集抑制劑或抗凝血劑合併使用時，出血的風險可能會增加(請參見章節4.5"與其他藥物的交互作用及其他形式的交互作用")，曾有被報導腦死與顱內出血案例。

在臨床試驗中，有12.2%使用iloprost的病人被報導有四肢水腫的情形，而使用安慰劑的病人有16.2%被報導。雖然疾病本身即非常常見四肢水腫的症狀，但其仍可能與治療相關。

4.9 過量使用

4.9.1 症狀

曾有發生過量使用之案例。發生過量的案例中經常觀察到的症狀是頭暈、頭痛、潮紅、噁心、頸痛或背痛。低血壓、血壓升高、心動過緩或心動過速、嘔吐、腹瀉和四肢疼痛也是有可能發生的。

4.9.2 治療

尚無特定的解藥。

建議可中斷本品的吸入，依症狀檢視調整。

5. 藥理特性

5.1 藥效特性

藥理療效分類：heparin以外的血小板凝集抑制劑

Iloprost是本品的主成分，是一個合成的prostacyclin類似物，具有以下的藥理作用：

- 抑制血小板凝集、血小板附著及釋放作用
- 動脈和靜脈的擴張作用
- 增加微血管密度及降低微血管循環中serotonin或histamine所造成的血管通透性增加
- 刺激內生性纖維蛋白分解潛能
- 抗發炎反應，包括抑制內皮損傷後的白血球粘著、抑制受傷組織白血球堆積、及減少腫瘤壞死因子的釋放

吸入本品後的藥理作用如下：

肺動脈床的直接血管舒張伴隨肺動脈壓、肺血管阻力、心室輸出及併發靜脈血氧飽和的明顯持續改善。

對全身血管阻力及全身動脈壓的影響是輕微的。

在一個小型的、隨機、雙盲且安慰劑對照的臨床試驗(STEP臨床試驗)中，34位病人每天兩次125 mg bosentan治療至少16星期，並在非睡眠時間額外再給予至多每次5微克的iloprost每天6至9次，平均每日劑量為27微克，平均每日吸入次數為5.6次，併用iloprost與bosentan的病人其安全趨勢與大型的phase III臨床經驗中只用iloprost的病人所觀察到的一致。

5.2 藥物動力學特性

- 吸收

當肺高壓病人吸入iloprost (吸嘴的劑量：5微克iloprost，吸入時間：4.6到10.6分鐘)，在吸入結束時可觀察到血中濃度最高值100~200 picograms/mL。約5到25分鐘間濃度會下降一半，而在吸入結束後30分鐘到二小時間，在中央區已無法檢測出iloprost (最低檢測濃度為25 picograms/mL)。

- 分佈

無任何研究在吸入方式後進行。

健康受試者在靜脈輸注後，穩定狀態分佈體積為0.6~0.8 l/kg，在iloprost濃度30~3000 picograms/mL時，其的全血漿蛋白結合與濃度無關，約為60%，其中75%是與白蛋白結合。

- 代謝

無任何研究在吸入方式後進行。

Iloprost大部份是經羧基支鏈的乙型氧化作用來代謝。沒有任何未改變的成分排除。主要的代謝物是tetranor-iloprost，可以在尿中發現游離形式的及結合形式的4種非鏡像異構物。動物實驗中顯示tetranor-iloprost不具藥理活性。體外試驗中推測靜脈給藥或是吸入式iloprost在肺中的代謝是相似的。

- 排除

無任何研究在吸入方式後進行。

腎功能及肝功能正常的受試者，在靜脈輸注後大部份是以兩階段排除其半衰期分別是3-5分鐘及15-30分鐘。Iloprost的總清除率約為20 ml/kg/min，表示肝外對iloprost代謝的貢獻。

健康受試者以放射性同位素標識的^{3}H-iloprost進行質量平衡試驗。靜脈輸注後，可以得到81%的放射性同位素，分別是尿中有68%及糞便中有12%。代謝物以兩階段方式從血漿中清除至尿中，計算出來的半衰期分別約為2小時及5小時(血漿)及2小時及18小時(尿液)。

- 特殊族群病人特性

腎功能不全：

在一個病人靜脈輸注的臨床試驗中，進行週期性透析治療的腎功能衰竭末期病人明顯地具有較低的清除率(平均清除率為5 ± 2 ml/minute/kg)，相較於沒有進行週期性透析治療的腎功能衰竭末期病人(平均清除率為18 ± 2 ml/minute/kg)。

肝功能不全：

由於大部份iloprost由肝臟進行代謝，藥品的血漿濃度受肝功能改變影響。由一個靜脈給藥的試驗中，包含八位肝硬化病人中得到結果。估計iloprost的平均清除率為10 ml/minute/kg。

年齡及性別：

年齡及性別與iloprost的藥物動力學沒有臨床上的相關性。

5.3 臨床前安全性資料

非臨床資料顯示，根據傳統的藥理安全性、重複劑量毒性、基因毒性、致癌潛能的研究顯示對人體無特殊危害。非臨床研究的效果是在觀察超過人體最大的暴露量的變化，這意謂臨床使用的相關性小。

- 全身毒性

在急性毒性試驗中，以高於兩倍靜脈治療劑量時，單一靜脈注射和口服給予本品造成嚴重中毒症狀，或造成死亡。考慮本品的高藥理活性及以治療為目的的絕對劑量，急性試驗所得到的結果並無法表示於人類的急性不良反應。如同prostacyclin所預期的，本品產生血液動力學效應(血管擴張、皮膚變紅、低血壓、抑制血小板功能和呼吸痛苦)以及一般中毒微兆例如apathy，步伐不穩及姿勢改變。

以重覆(連續)靜脈輸注的全身毒性試驗，劑量高於14 ng/kg/min時有輕微的血壓降低發生，而嚴重的不良反應(低血壓、呼吸功能不穩)只有極高劑量時發生。

以高於人類治療劑量的14到47倍的劑量(血漿濃度)對齧齒動物和非齧齒動物連續靜脈或皮下注射至多26星期，並未造成任何器官毒性，只有觀察到預期的藥理效用如低血壓、皮膚變紅、呼吸困難及腸道蠕動增加。

依據大鼠血漿最大濃度得知，在非口服試驗中全身性暴露量比吸入性所達到最大量要高出約3.5倍，最大可達到劑量48.7 μg/kg/day也如同大鼠吸入毒性試驗26星期所評估的無副作用發生劑量(NOAEL)一樣。依據大鼠的曲線下面積值吸入性的全身性暴露量超過人類治療暴露量的近13倍。

- 基因毒性潛力及致癌性

體外及體內的基因毒性試驗並未發現任何有致突變潛力的證據。

大鼠及小鼠的致癌試驗並未觀察到iloprost有致癌潛力。

- 生殖毒性

在老鼠胚胎及胎兒毒性研究中，以本品連續靜脈注射會導致非劑量相關性之幼鼠前掌趾骨異常。

這些變化不被認為是真正的致畸型效應，可能和iloprost在晚期的器官形成導致生長遲緩很有關，因為胎兒胎盤的血液動力改變。一般相信這種生長遲緩是可逆的，即嬰兒發育期會代償。在類似的胚胎毒性研究中，即使使用超過人類劑量多倍的高劑量，並沒有發現兔子和猴子身上有此種趾部異常或其他整體架構上的變異。

從大鼠觀察到極少的iloprost泌到乳汁中。

- 局部耐受性，接觸敏感性及抗原能力潛力

以濃度每毫升20微克的iloprost進行大鼠吸入性試驗至26星期，未造成上呼吸道及下呼吸道的局部刺激性。

以天竺鼠進行皮膚敏感性(最大化試驗)及抗原性試驗並未顯出致敏感性潛力。

6. 藥劑特性

6.1 賦形劑

Trometamol
Ethanol
Sodium chloride
Hydrochloric acid
Water for injections

6.2 配伍禁忌

缺乏藥品配伍的研究，故本品不可與其他藥品混合。

6.3 有效期間

請見包裝上之標示。

6.4 特殊儲存注意事項

儲存於30℃以下

6.5 包裝

2ml安瓿裝，100支以下盒裝

6.6 使用說明

每次吸用應該使用新的安瓿瓶。在使用霧化器前，必須將安瓿瓶藥液快速地完全裝入霧化器中。

丟棄當次未用完的藥液。此外，應謹慎遵循霧化器製造商提供的霧化器衛生和清潔的指示。

6.6.1 要以霧化器吸用

本品適用的霧化器必須與壓縮空氣、超音波或振動篩孔技術配合使用且是依照當地醫療器材法規查驗登記的。

本品適用的霧化器符合下列規定：

霧化器經吸嘴傳送2.5或5.0微克的iloprost於4到10分鐘內。其噴霧微粒的直徑(MMAD; Mass Median Aerodynamic Diameter)介於1-5微米。

為防範外洩的意外，建議使用本品時使用有濾膜或有吸入啟動系統的霧化器，並保持室內良好通風。如果使用不同類型的霧化器，必須要由主治醫師監督和指導。

版　　本：CCDS version 13 / Jan 2017

製 造 廠：Berlimed S.A.
廠　　址：C / Francisco Alonso 7, Polígono Industrial Santa Rosa, 28806 Alcalá de Henares (Madrid), Spain
次級包裝廠：Zuellig Pharma Specialty Solutions Group Pte. Ltd.
廠　　址：15 Changi North Way #01-02, #02-02, #02-10 Singapore 498770.
藥　　商：台灣拜耳股份有限公司
地　　址：台北市信義路五段7號54樓
電　　話：(02)8101-1000