

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Ventavis 10 microgrammi/ml soluzione per nebulizzatore

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

1 ml di soluzione contiene 10 microgrammi di iloprost (come iloprost trometamolo).

Ciascuna fiala da 1 ml contiene 10 microgrammi di iloprost

Ciascuna fiala da 2 ml contiene 20 microgrammi di iloprost

Eccipienti: Etanolo 96 % v/v 0,81 mg/ml

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Soluzione per nebulizzatore

Soluzione limpida, incolore.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Trattamento di pazienti con ipertensione polmonare primaria classificata come III classe funzionale NYHA, per il miglioramento della capacità fisica e dei sintomi.

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

Il trattamento con Ventavis deve essere iniziato e controllato soltanto da parte di un medico con esperienza nel trattamento dell'ipertensione polmonare.

Ventavis è previsto per uso inalatorio mediante nebulizzazione (vedere paragrafo 6.6).

#### Adulti

- Dose per seduta inalatoria:

La dose raccomandata è di 2,5 microgrammi o 5,0 microgrammi di iloprost per inalazione (erogati al boccaglio del nebulizzatore) iniziando con la dose più bassa di 2,5 microgrammi per la prima inalazione, seguita poi dalla dose di 5,0 microgrammi per la seconda inalazione. In caso di scarsa tollerabilità della dose di 5,0 microgrammi, la dose deve essere ridotta a 2,5 microgrammi.

Due sistemi di nebulizzazione ad aria compressa, HaloLite e Prodose, hanno dimostrato di essere nebulizzatori adatti alla somministrazione di Ventavis. Con entrambi i sistemi il diametro di massa mediana aerodinamica (Mass Median Aerodynamic Diameter, MMAD) con iloprost era compreso fra 2,6 e 2,7 micrometri. Per ciascuna seduta inalatoria, il contenuto di una fiala da 2 ml di soluzione per nebulizzatore Ventavis deve essere trasferito nella camera del nebulizzatore immediatamente prima dell'uso. HaloLite e Prodose sono dei dispositivi dosimetrici. Essi si bloccano automaticamente dopo l'erogazione della dose prestabilita. Il tempo dell'inalazione dipende dal pattern respiratorio del paziente.

<b>Dispositivo</b>	<b>Dose di iloprost al boccaglio</b>	<b>Tempo stimato d'inalazione (frequenza di 15 atti respiratori/minuto)</b>
HaloLite	2,5 microgrammi 5 microgrammi	4 - 5 min 8 - 10 min
Prodose	2,5 microgrammi 5 microgrammi	4 - 5 min 8 - 10 min

Per una dose di 5 microgrammi di iloprost al boccaglio si raccomanda di eseguire due cicli di inalazione con un programma di dose predefinita da 2,5 microgrammi caricando una fiala contenente 2 ml di soluzione per nebulizzatore Ventavis, contrassegnata con due anelli colorati (bianco – rosa).

Anche Venta-Neb, nebulizzatore portatile ad ultrasuoni alimentato a batteria, si è rivelato idoneo per la somministrazione di Ventavis. L'MMAD misurato delle gocce di aerosol è pari a 2,6 micrometri. Per ciascuna sessione d'inalazione, il contenuto di una fiala da 2 ml di soluzione per nebulizzatore Ventavis contrassegnata con due anelli colorati (bianco – rosa), sarà trasferito nella camera del nebulizzatore subito prima dell'uso.

E' possibile utilizzare due programmi:

P1 Programma 1: 5,0 microgrammi di principio attivo su 25 cicli d'inalazione al boccaglio.

P2 Programma 2: 2,5 microgrammi di principio attivo su 10 cicli d'inalazione al boccaglio.

Il programma preimpostato viene selezionato dal medico.

Venta-Neb segnala al paziente l'inalazione con un segnale ottico e uno acustico. Si arresta al termine della somministrazione della dose preimpostata.

Per ottenere gocce di misura ottimale per la somministrazione di Ventavis, si raccomanda di utilizzare il deflettore verde. Per maggiori dettagli si rimanda al manuale di istruzioni del nebulizzatore Venta-Neb.

<b>Dispositivo</b>	<b>Dose di iloprost al boccaglio</b>	<b>Tempo stimato d'inalazione</b>
Venta-Neb	2,5 microgrammi 5 microgrammi	4 min 8 min

Il Sistema I-Neb AAD è un nebulizzatore portatile, manuale, basato sulla tecnologia mesh a vibrazioni. Per generare le goccioline, tale sistema si avvale degli ultrasuoni, che spingono la soluzione attraverso una rete a maglia. Il nebulizzatore I-Neb AAD è indicato anche per la somministrazione di Ventavis. L'MMAD delle goccioline di aerosol è pari a 2,1 micrometri. Questo nebulizzatore registra il pattern respiratorio per determinare gli intervalli di rilascio dell'aerosol necessari per erogare la dose prestabilita di 2,5 o 5 microgrammi di iloprost.

La dose prestabilita erogata dal sistema I-Neb AAD è sotto il controllo della camera del nebulizzatore, in combinazione con un disco di controllo. Esistono due camere del nebulizzatore, caratterizzate da colori differenti. A ciascuna camera del nebulizzatore corrisponde un disco di controllo colorato: per erogare una dose di 2,5 microgrammi, usare la camera del nebulizzatore (350 microlitri) con il fermo di sicurezza rosso insieme al disco di controllo rosso.

Per erogare una dose di 5 microgrammi, usare la camera del nebulizzatore (650 microlitri) con il fermo di sicurezza porpora insieme al disco di controllo porpora.

Per ciascuna seduta inalatoria con il sistema I-Neb AAD, trasferire il contenuto di una fiala di Ventavis da 1 ml, contrassegnata con tre anelli colorati (rosa –rosso- rosso), nella camera del nebulizzatore appropriata, immediatamente prima dell'uso.

<b>Dispositivo</b>	<b>Dose di iloprost al boccaglio</b>	<b>Tempo stimato di inalazione</b>
I-Neb AAD	2,5 microgrammi 5 microgrammi	3,2 min 6,5 min

I pazienti stabilizzati con un nebulizzatore, non devono passare ad un altro dispositivo senza la supervisione del medico, poiché è stato riscontrato che il dispositivo I-Neb produce un aerosol con caratteristiche fisiche leggermente differenti a quelle dei dispositivi HaloLite, Prodose e VentaNeb e che rilascia la soluzione più rapidamente (vedere paragrafo 5.2).

L'efficacia e la tollerabilità di iloprost somministrato mediante altri sistemi di nebulizzazione, che producono caratteristiche di nebulizzazione differenti della soluzione di iloprost, non sono state stabilite.

- Dose quotidiana:

La dose per ciascuna seduta inalatoria deve essere somministrata da 6 a 9 volte al giorno secondo le necessità e la tollerabilità individuale.

- Durata del trattamento:

La durata del trattamento dipende dallo stato clinico del paziente ed è a discrezione del medico. Nel caso che il paziente presenti un aggravamento con questo trattamento, si dovrà prendere in considerazione il trattamento con prostaciclina per via endovenosa.

#### Pazienti con insufficienza epatica

L'eliminazione di iloprost è ridotta nei pazienti con disfunzione epatica (vedere paragrafo 5.2).

Per evitare un accumulo indesiderato del prodotto nel corso della giornata, è necessario prestare particolare attenzione con questi pazienti durante la determinazione del dosaggio iniziale. All'inizio devono essere somministrate dosi da 2,5 microgrammi con intervalli fra le somministrazioni di almeno 3 ore (pari ad un massimo di 6 somministrazioni al giorno). Successivamente gli intervalli fra le somministrazioni del prodotto possono essere ridotti con attenzione a seconda della tollerabilità individuale. Nel caso che sia indicato un ulteriore aumento della dose fino a 5,0 microgrammi, all'inizio si devono nuovamente mantenere degli intervalli di almeno 3 ore fra le singole somministrazioni che saranno ridotti in seguito, a seconda della tollerabilità individuale. E' improbabile un ulteriore accumulo indesiderato del medicinale dopo un trattamento di diversi giorni a causa della sospensione della somministrazione del prodotto durante la notte.

#### Pazienti con insufficienza renale

Non è necessario un aggiustamento della dose nei pazienti con clearance della creatinina > 30 ml/min (determinata dalla creatinina sierica secondo la formula di Cockcroft e Gault). I pazienti con una clearance della creatinina ≤ 30 ml/min non sono stati studiati durante le sperimentazioni cliniche.

#### Bambini e adolescenti

Non ci sono dati sull'uso di Ventavis nei bambini o negli adolescenti.

### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti.
- Condizioni nelle quali l'effetto di Ventavis sulle piastrine potrebbe fare aumentare il rischio di emorragie (es.: ulcera peptica attiva, trauma, emorragia intracranica).

- Coronaropatie gravi o angina instabile;
- Infarto miocardico negli ultimi sei mesi;
- Insufficienza cardiaca non compensata se non sotto stretto controllo medico;
- Aritmie gravi; eventi cerebrovascolari (es. attacchi ischemici transitori, stroke) negli ultimi 3 mesi.
- Iperensione polmonare provocata da occlusione venosa.
- Difetti congeniti o acquisiti a carico delle valvole cardiache con disturbi della funzione miocardica clinicamente rilevanti non associati a ipertensione polmonare.
- Gravidanza e allattamento (vedere paragrafo 4.6)

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

L'uso di Ventavis non è raccomandato nei pazienti con ipertensione polmonare instabile e con insufficienza ventricolare in stadio avanzato. In caso di deterioramento o di aggravamento dell'insufficienza del cuore destro, è necessario considerare il passaggio ad altri medicinali. L'effetto di vasodilatazione polmonare dell'iloprost assunto per inalazione è di breve durata (una o due ore al massimo). I pazienti che presentano sincope associata ad ipertensione polmonare devono evitare sforzi eccessivi, ad esempio durante l'esercizio fisico. Prima di svolgere esercizio fisico, può essere utile fare un'inalazione. Il verificarsi di sincope notturna o da sforzo riflette i gap terapeutici e/o un'efficacia insufficiente. In tale caso è necessario considerare un aggiustamento e/o la sostituzione della terapia (vedere paragrafo 4.8).

L'inalazione di Ventavis può implicare il rischio di broncospasmo, in particolare nei pazienti con iperattività bronchiale (vedere paragrafo 4.8 Effetti indesiderati). Inoltre, il beneficio di Ventavis non è stato stabilito per i pazienti con malattia polmonare ostruttiva cronica (COPD) concomitante e asma di grado severo. I pazienti con infezioni polmonari acute concomitanti, COPD e asma di grado severo devono essere controllati attentamente.

Nei pazienti con una bassa pressione sistemica, è necessario fare quanto possibile per evitare un ulteriore abbassamento della pressione. Ventavis non deve essere iniziato nei pazienti con ipotensione arteriosa sistolica con valori inferiori a 85 mmHg.

Nel caso che si verificano segni di edema polmonare durante la somministrazione di iloprost per via inalatoria a pazienti con ipertensione polmonare, è necessario considerare la possibilità di una malattia polmonare veno-occlusiva associata. In tale caso è necessario interrompere il trattamento.

In caso di interruzione del trattamento con Ventavis, non si può escludere del tutto il rischio di un effetto rebound. E' necessario controllare attentamente il paziente in caso di interruzione del trattamento con iloprost e si deve considerare un trattamento alternativo nei pazienti critici.

L'eliminazione di iloprost risulta ridotta nei pazienti con disfunzione epatica ed in pazienti con insufficienza renale che necessitano di dialisi (vedere il paragrafo 5.2). Si raccomanda di procedere con cautela nella determinazione del dosaggio iniziale tramite intervalli di almeno 3 ore (vedere paragrafo 4.2).

Il trattamento prolungato con iloprost clatrato per via orale nei cani fino ad un anno è stato associato ad un lieve aumento dei livelli del glucosio nel siero a digiuno. Non si può del tutto escludere che ciò possa avere una rilevanza anche per l'uomo in caso di trattamento prolungato con Ventavis.

Per ridurre al minimo l'esposizione accidentale al prodotto, si raccomanda di utilizzare Ventavis con nebulizzatori dotati di dispositivi azionati dall'atto inalatorio (HaloLite/Prodose), e tenere il locale ben aerato.

La soluzione per nebulizzatore Ventavis non deve venire in contatto con la pelle e con gli occhi; l'ingestione orale della soluzione di Ventavis deve essere evitata. Durante le sessioni inalatorie si deve evitare l'uso di una maschera, mentre si dovrà utilizzare soltanto il boccaglio.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

L'iloprost può potenziare l'azione degli agenti vasodilatatori ed anti-ipertensivi.

L'iloprost può inibire la funzione piastrinica ed il suo uso associato agli anticoagulanti (come l'eparina o gli anticoagulanti cumarinici) o ad altri inibitori dell'aggregazione piastrinica (come l'acido acetilsalicilico, i FANS, la ticlopidina, il clopidogrel e gli antagonisti della glicoproteina IIb/IIIa: abciximab, eptifibatide e tirofiban) può fare aumentare il rischio di emorragie. Si raccomanda un attento controllo dei pazienti che assumono anticoagulanti secondo la pratica medica consueta. L'uso contemporaneo di altri inibitori delle piastrine deve essere evitato nei pazienti che assumono anticoagulanti.

Le infusioni di iloprost per via endovenosa non interferiscono né con la farmacocinetica di dosi orali multiple di digoxina, né sulla somministrazione concomitante dell'attivatore del plasminogeno tissutale (t-PA) ai pazienti. Sebbene non siano stati condotti studi clinici, gli studi *in vitro* sul potenziale inibitorio da parte di iloprost sull'attività degli enzimi del citocromo P-450 hanno rivelato che non è prevedibile alcuna attività inibitoria rilevante sul metabolismo del medicinale attraverso questi enzimi da parte di iloprost.

#### **4.6 Gravidanza ed allattamento**

Non esistono dati adeguati circa l'uso di Ventavis in donne in gravidanza. Studi sugli animali hanno dimostrato tossicità sulla funzione riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale nell'uomo non è noto. L'uso di Ventavis è controindicato durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.3). Le donne in età fertile devono adottare misure contraccettive efficaci durante il trattamento con il prodotto.

Non è noto se Ventavis passa nel latte materno. Il medicinale non deve essere somministrato alle donne durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.3).

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

E' necessario prestare particolare attenzione all'inizio della terapia fino a quando non siano stati definiti eventuali effetti individuali. Nei pazienti che presentano sintomi di ipotensione, per esempio vertigini, la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari può risultare compromessa.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Oltre ad effetti a livello locale derivanti dalla somministrazione di iloprost per inalazione, quale un aumento della tosse, le reazioni avverse provocate da iloprost sono legate alle proprietà farmacologiche delle prostacicline.

I più comuni effetti indesiderati osservati negli studi clinici includono vasodilatazione, ipotensione, cefalea e aumento della tosse.

Le frequenze delle reazioni avverse sono riportate come di seguito: molto comuni  $\geq 1/10$ ; comuni  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ; non comuni  $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ; rari  $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ; molto rari  $< 1/10.000$ . La tabella sottostante riporta le reazioni avverse secondo il sistema di classificazione degli organi di MedDRA (MedDRA SOC). Le incidenze sono basate sui dati degli studi clinici.

All'interno di ciascun gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine di gravità decrescente

<b>Organo, Apparato/Sistema</b>	<b>Molto comuni</b>	<b>Comuni</b>
<b>Disturbi del sistema nervoso</b>		Cefalea
<b>Disturbi vascolari</b>	Vasodilatazione, Ipotensione	Sincope, vertigini legate a ipotensione
<b>Disturbi a carico dell'apparato respiratorio, del torace e del mediastino</b>	Aumento della tosse	
<b>Disturbi muscolo-scheletrici e del tessuto connettivo</b>		dolore mandibolare, trisma

La sincope è un sintomo comune della patologia di base, ma si può anche verificare durante la terapia. L'aumento della frequenza dei casi di sincope può essere associato all'aggravamento della malattia o ad una insufficiente efficacia del prodotto (vedere paragrafo 4.4).

L'edema periferico è un sintomo molto comune della patologia di base, ma può anche comparire durante la terapia. La comparsa dell'edema periferico può essere correlata al peggioramento della malattia o ad una insufficiente efficacia del prodotto.

Gli episodi emorragici (principalmente ematoma) sono risultati comuni nella misura che era da attendersi in tale popolazione di pazienti con un elevato numero di soggetti che assumeva contemporaneamente anticoagulanti. La frequenza degli episodi emorragici non è risultata differente fra i pazienti trattati con ilprost e quelli trattati con placebo.

### **Esperienza post-marketing**

In associazione con l'inalazione di Ventavis sono stati riferiti, vomito, nausea, diarrea e dispnea.

In pazienti trattati con inalazioni di Ventavis sono stati riferiti anche broncospasmo e respiro sibilante (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego).

### **Eventi avversi in volontari sani**

Nel corso di uno studio randomizzato controllato verso placebo, condotto su 160 volontari sani, sono state somministrate per via inalatoria dosi di soluzione di ilprost o a posologia fissa di 2,5 mcg 6 volte al giorno (dose totale di 15 mcg/giorno) o partendo con 5,0 mcg e aumentando fino a 20 mcg o fino a raggiungere la dose massima tollerata, per un totale di 6 inalazioni (dose totale di 70 mcg/giorno).

Nel gruppo a posologia fissa di 2,5 mcg/inalazione si sono manifestati dolori o disturbi a livello toracico (32,5%), dolore faringolaringeo o irritazione alla gola (22,5%) e nausea (7,5%) (tutti non gravi e di lieve intensità) in misura più frequente rispetto agli eventi avversi osservati in studi controllati verso placebo di fase II e III in pazienti con dosaggio di 2,5 mcg o 5 mcg/inalazione.

Per cinque volontari non è stato possibile aumentare la dose fino a 20 mcg/inalazione a causa di disturbi o dolori toracici transitori da lievi a moderati, normalmente accompagnati da cefalea, vertigini e nausea.

## 4.9 Sovradosaggio

- Sintomi

Non è stato riportato alcun caso di sovradosaggio. Sono prevedibili reazioni ipotensive/vasovagali oltre a cefalea, arrossamento del volto, nausea, vomito e diarrea.

- Terapia

Non è noto un antidoto specifico. Si raccomanda la sospensione della seduta inalatoria, un controllo medico e un trattamento sintomatico.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: Antiaggreganti piastrinici esclusa l'eparina, codice ATC: B01AC11

Questo medicinale è stato autorizzato in "circostanze eccezionali".

Ciò significa che, data la rarità della malattia, non è stato possibile ottenere informazioni complete su questo medicinale.

L'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) revisionerà annualmente qualsiasi nuova informazione che si renderà disponibile sul medicinale e questo Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

L'iloprost, il principio attivo di Ventavis, è un analogo sintetico della prostaciclina. *In vitro* sono stati osservati i seguenti effetti farmacologici:

- Inibizione dell'aggregazione piastrinica, dell'adesione piastrinica e della reazione di rilascio.
- Dilatazione delle arteriole e delle venule.
- Aumento della densità dei capillari e riduzione dell'aumento della permeabilità vascolare provocata da mediatori quali la serotonina o l'istamina nel microcircolo.
- Stimolazione del potenziale fibrinolitico endogeno

Gli effetti farmacologici dopo inalazione di Ventavis comprendono:

Vasodilatazione diretta del letto arterioso con un conseguente miglioramento significativo della pressione arteriosa nel polmone, delle resistenze vascolari polmonari e dell'output cardiaco oltre ad una saturazione venosa mista di ossigeno.

Non sono disponibili dati sulle sperimentazioni cliniche che confrontino attraverso osservazioni fra i pazienti la risposta emodinamica acuta dopo somministrazione endovenosa di iloprost rispetto alla somministrazione del prodotto per via inalatoria. L'emodinamica osservata suggerisce una risposta acuta con un effetto preferenziale del prodotto somministrato per via inalatoria sui vasi polmonari. L'effetto vasodilatatorio a livello polmonare di ciascuna inalazione singola si stabilizza entro un'ora o due. Tuttavia, il valore predittivo di questi dati emodinamici acuti sono considerati di valore limitato in quanto la risposta acuta non si associa in tutti i casi con un beneficio a lungo termine del trattamento con iloprost inalato.

- *Efficacia negli adulti con ipertensione polmonare*

Uno studio di fase III, randomizzato, in doppio cieco, multicentrico, controllato verso placebo (studio RRA02997) è stato condotto in 203 pazienti (iloprost inalato: n=101; placebo n=102) con ipertensione

polmonare stabile. E' stato aggiunto ilprost (o placebo) ai pazienti già in terapia, che poteva comprendere un'associazione di anticoagulanti, vasodilatatori (per esempio inibitori dei canali del calcio), diuretici, ossigeno, e digitale, ma non PG12 (prostaciclina o suoi analoghi). Dei pazienti inclusi, 108 avevano una diagnosi di ipertensione polmonare primaria, 95 una diagnosi di ipertensione polmonare secondaria di cui 56 erano associati con malattia tromboembolica cronica, 34 con malattia del connettivo (includendo CREST e scleroderma) e 4 sono stati considerati correlati a farmaci inibenti l'appetito. I valori del test basale di cammino per 6 minuti riflettono una moderata riduzione dell'esercizio: nel gruppo con ilprost la media è stata di 332 metri (valore mediano: 340 metri) e nel gruppo con placebo la media è stata di 315 metri (valore mediano: 321 metri). Nel gruppo con ilprost, la dose giornaliera inalata mediana è stata di 30 microgrammi (intervallo 12,5-45 microgrammi/die). L'obiettivo primario di efficacia definito per questo studio è stato un criterio di risposta combinata che consisteva nel miglioramento della capacità negli esercizi (test di cammino di 6 minuti) a 12 settimane con almeno il 10% rispetto al basale, e nel miglioramento di almeno una classe NYHA a 12 settimane verso il basale, e nessun peggioramento dell'ipertensione polmonare né morte in ogni periodo prima delle 12 settimane. La quota di coloro che hanno risposto all'ilprost è stata del 16,8% (17/101) e la quota di coloro che hanno risposto nel gruppo del placebo è stata di 4,9% ( $p=0,007$ ).

Nel gruppo con ilprost, il cambio medio dal basale dopo 12 settimane di trattamento nel percorso di cammino di 6 minuti è stato un aumento di 22 metri (-3,3 metri nel gruppo con placebo, nessun dato da imputare a morte o perdita di valori).

Nel gruppo con ilprost la classe NYHA è migliorata nel 26% dei pazienti (placebo: 15%) ( $p=0,032$ ), invariata nel 67,7% dei pazienti (placebo: 76%) e peggiorata nel 6,3% dei pazienti (placebo: 9%). I parametri invasivi emodinamici sono stati stabiliti al basale e dopo 12 settimane di trattamento.

Un'analisi per sottogruppi ha mostrato che non è stato osservato alcun effetto di trattamento rispetto al placebo nel test di cammino nel sottogruppo di pazienti con ipertensione polmonare secondaria. E' stato osservato un aumento medio nel test di cammino per 6 minuti di 44,7 metri da un valore medio basale di 329 metri nel sottogruppo dei 49 pazienti con ipertensione polmonare primaria che hanno ricevuto il trattamento di ilprost inalato per 12 settimane (46 pazienti nel gruppo del placebo) rispetto ad un cambio di -7,4 metri da un valore medio basale di 324 metri nel gruppo con placebo (nessun dato da imputare a morte o perdita di valori).

Nessuno studio è stato condotto con Ventavis in bambini con ipertensione polmonare.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

- Assorbimento

Dopo somministrazione per inalazione di ilprost a pazienti con ipertensione polmonare (dose di ilprost al boccaglio: 5 microgrammi), sono stati osservati nel siero livelli massimi compresi fra 100 e 200 picogrammi/ml al termine della seduta inalatoria. Tali livelli diminuiscono con una vita media compresa approssimativamente tra 5 e 25 minuti. Entro un tempo compreso tra 30 minuti e 1 ora dalla fine dell'inalazione, ilprost non è rilevabile nel comparto centrale (limite di determinazione pari a 25 picogrammi/ml).

- Distribuzione

Non sono stati eseguiti studi dopo inalazione.

Dopo infusione endovenosa, il volume apparente di distribuzione allo steady-state era compreso fra 0,6 e 0,8 l/kg in soggetti sani. Il legame totale di ilprost con le proteine del plasma è indipendente dalla concentrazione con valori compresi tra 30 e 3000 picogrammi/ml ed ammonta a circa il 60%, il 75% del quale è dovuto al legame con l'albumina.

- Metabolismo

Non sono stati eseguiti studi dopo inalazione.

L'iloprost viene ampiamente metabolizzato principalmente mediante  $\beta$ -ossidazione della catena laterale carbossilica. Non viene eliminata sostanza immodificata. Il metabolita principale è tetranor-iloprost, che si ritrova nelle urine in forma libera e in forma coniugata in 4 diastereoisomeri. Esperimenti condotti negli animali mostrano che il tetranor-iloprost non possiede attività farmacologica. I risultati di studi *in vitro* hanno rivelato che il metabolismo dipendente dal CYP 450 svolge soltanto un ruolo minore nella biotrasformazione di iloprost. Ulteriori studi *in vitro* suggeriscono che il metabolismo di iloprost a livello polmonare è simile sia dopo somministrazione endovenosa che dopo inalazione.

- Eliminazione

Non sono stati eseguiti studi dopo inalazione.

In soggetti con funzione renale ed epatica normale, iloprost dopo infusione endovenosa è caratterizzato nella maggioranza dei casi da un profilo farmacocinetico a due fasi con un'emivita di 3 - 5 minuti e 15 - 30 minuti rispettivamente.

E' stato condotto in soggetti sani uno studio di bilancio di massa con  $^3\text{H}$ -iloprost: dopo infusione endovenosa, il recupero di radioattività totale è pari al 81%, ed i recuperi nelle urine e nelle feci sono del 68% e del 12% rispettivamente. I metaboliti vengono eliminati dal plasma e nelle urine in due fasi, con un'emivita di circa 2 e 5 ore (plasma) e di 2 e 18 ore (urine).

- Proprietà farmacocinetiche dopo inalazione con nebulizzatori differenti

In uno studio crossover, randomizzato, condotto con 20 giovani adulti sani di sesso maschile, le proprietà farmacocinetiche sono state analizzate dopo inalazione di Ventavis (5 mcg di iloprost) con I-Neb AAD in confronto con ProDose (disco 5 mcg).

Dopo inalazione di Ventavis con il nebulizzatore I-Neb AAD sono stati osservati, in confronto con il nebulizzatore ProDose, livelli sierici massimi ( $C_{\max}$ ) e un'esposizione sistemica ( $AUC(0-t_{\text{last}})$ ) più elevati, oltre che una riduzione del tempo necessario per raggiungere la massima concentrazione sierica ( $t_{\max}$ ). I dati farmacocinetici rispecchiano le caratteristiche *in vitro* leggermente differenti di tali nebulizzatori (vedere paragrafo 4.2).

#### **Parametri farmacocinetici di iloprost dopo inalazione di 5 mcg di iloprost con I-Neb AAD vs. ProDose**

	<b><math>C_{\max}</math> (pg/ml)</b>	<b><math>t_{\max}</math> (h),</b>	<b><math>AUC(0-t_{\text{last}})</math> (pg·h/ml)</b>
	media geometrica (CV%)	mediano (range)	media geometrica (CV%)
I-Neb	119 (41,2%)	0,147 (0,086 – 0,268)	28,9 (47,4%)
ProDose	80,0 (46,7%)	0,183 (0,133 – 0,279)	18,7 (50,5%)

$AUC(0-t_{\text{last}})$  = Area sotto la curva concentrazione/tempo dal punto 0h fino all'ultimo livello sierico misurabile

CV = coefficiente di variazione

- Caratteristiche in pazienti affetti da:

#### Disfunzione renale:

In uno studio con infusione endovenosa di iloprost, pazienti con insufficienza renale all'ultimo stadio, sottoposti a trattamento intermittente con dialisi, hanno manifestato una clearance significativamente

inferiore (CL media =  $5 \pm 2$  ml/minuto/kg) a quella osservata in pazienti con insufficienza renale non sottoposti a trattamento intermittente con dialisi (CL media =  $18 \pm 2$  ml/minuto/kg).

### Disfunzione epatica

Poiché ilprost è ampiamente metabolizzato dal fegato, i livelli plasmatici del principio attivo sono influenzati dalle alterazioni della funzionalità epatica. In uno studio con somministrazione endovenosa, i risultati sono stati ricavati dall'osservazione di 8 pazienti affetti da cirrosi epatica. La clearance media di ilprost è stimata in 10 ml/minuto/kg.

### Età e sesso

L'età ed il sesso non hanno alcuna rilevanza clinica sulla farmacocinetica di ilprost.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

- Tossicità sistemica

In studi di tossicità acuta, dosi singole di ilprost somministrate per via endovenosa e orale circa due volte superiori alla dose terapeutica endovenosa hanno causato sintomi gravi di intossicazione o morte (IV). Considerata l'elevata potenza farmacologica di ilprost e le dosi assolute necessarie a scopo terapeutico, i risultati ottenuti dagli studi di tossicità acuta non indicano un rischio di effetti avversi acuti nell'uomo. Come era da attendersi con una prostaciclina, l'ilprost ha prodotto effetti emodinamici (vasodilatazione, arrossamento cutaneo, ipotensione, inibizione della funzione piastrinica, difficoltà respiratoria) e segni generali di intossicazione come apatia, disturbi deambulatori, e alterazioni della postura.

L'infusione continua e.v./s.c. di ilprost fino a 26 settimane in roditori e non roditori di dosi che superavano da 14 a 47 volte (sulla base dei livelli plasmatici) l'esposizione terapeutica sistemica per l'uomo non ha provocato tossicità sugli organi. Sono stati osservati soltanto effetti farmacologici attesi come ipotensione, arrossamento cutaneo, dispnea, e aumento della motilità intestinale.

Sulla base dei valori di  $C_{max}$  nei ratti, l'esposizione sistemica negli studi con somministrazione parenterale era di circa 3,5 volte più elevata della massima esposizione ottenibile dopo inalazione. La dose massima ottenibile corrispondente a 48,7 microgrammi/kg/die rappresentava anche il "livello di nessun effetto avverso osservabile" (no observed adverse effect level - NOAEL) stabilito mediante studi di tossicità con somministrazione per inalazione nei ratti fino a 26 settimane. Dopo l'inalazione, l'esposizione sistemica basata sui valori dell'AUC nei ratti superava di circa 13 volte la corrispondente esposizione terapeutica in soggetti umani in misura.

- Potenziale genotossico, tumorigenicità

Iloprost non esplica azione mutagena in cellule batteriche e di mammiferi *in vitro* e non è clastogenico nei linfociti umani fino alle concentrazioni citotossiche e nel test del micronucleo *in vivo*.

Non è stato dimostrato alcun potenziale tumorigenico di ilprost negli studi sulle tumorigenicità condotti sui ratti e sui topi.

- Tossicità per la funzione riproduttiva

In studi di embrio-fetotossicità nei ratti la somministrazione endovenosa continua di ilprost ha provocato anomalie in singole falangi degli arti anteriori in alcuni dei feti/neonati, in modo non dose-dipendente.

Tali alterazioni non sono considerate come veri effetti teratogeni, ma più probabilmente sono legate ad un ritardo della crescita indotto da ilprost nelle ultime fasi di organogenesi dovuto ad alterazioni emodinamiche nell'unità fetoplacentare. In studi analoghi di embriotossicità condotti in conigli e in

scimmie, non sono state osservate le suddette anomalie delle falangi o altre grosse anomalie nei feti/neonati nemmeno ai dosaggi massimi testati.

Nei ratti è stato osservato un passaggio di dosi bassissime di iloprost nel latte materno.

- Tollerabilità locale, sensibilizzazione cutanea e potenziale di antigenicità

In studi condotti in ratti con applicazione per via inalatoria, la somministrazione di una formulazione di iloprost alla concentrazione di 20 microgrammi/ml fino a 26 settimane non ha provocato alcuna irritazione locale delle vie respiratorie inferiori e superiori.

Uno studio sulla sensibilizzazione cutanea (test di massimizzazione) e di antigenicità in cavie non hanno evidenziato alcun potenziale di sensibilizzazione.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Trometamolo,  
Etanolo 96 % v/v,  
Sodio cloruro,  
Acido cloridrico (per l'aggiustamento del pH),  
Acqua per preparazioni iniettabili.

### **6.2 Incompatibilità**

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni.

### **6.4 Speciali precauzioni per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Fiale da 1 ml, vetro tipo I, incolore, contenenti 1 ml di soluzione per nebulizzatore, contrassegnate con tre anelli colorati (rosa –rosso- rosso).

Fiale da 3 ml, vetro tipo I, incolore, contenenti 2 ml di soluzione per nebulizzatore, contrassegnate con due anelli colorati (bianco – rosa).

1 ml di soluzione per nebulizzatore:  
confezioni contenenti 30 o 168 fiale.

2 ml di soluzione per nebulizzatore:  
confezioni contenenti 30, 90, 100 o 300 fiale.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Per ciascuna seduta inalatoria, trasferire l'intero contenuto di una fiala di Ventavis nella camera del nebulizzatore immediatamente prima dell'uso.

Alla fine di ciascuna seduta inalatoria, l'eventuale prodotto residuo non utilizzato deve essere eliminato.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

#### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Bayer Schering Pharma AG  
D-13342 Berlino  
Germania

#### **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

#### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 16. Settembre 2003

Data dell'ultimo rinnovo: 16. Settembre 2008

#### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni dettagliate sul medicinale, sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) <http://www.emea.europa.eu>

## **ALLEGATO II**

- A. TITOLARI DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE  
RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN  
COMMERCIO**
- C. OBBLIGHI SPECIFICI PER IL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE  
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

**A. TITOLARI DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome ed indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

Berlimed. S.A., Poligono Industrial Santa Rosa s/n, 28806 Alcalá de Henares, Madrid, Spagna

**B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

• **CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZAZIONE IMPOSTE AL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, paragrafo 4.2).

• **CONDIZIONI O RESTRIZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

Non pertinente.

• **ALTRE CONDIZIONI**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio presenterà annualmente i Rapporti Periodici di Aggiornamento sulla Sicurezza (Periodic Safety Update Report, PSUR) fino a che non diversamente specificato dal Comitato per i Medicinali per Uso Umano (Committee for Human Medicinal Products, CHMP).

**C. OBBLIGHI SPECIFICI PER IL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare entro i tempi stabiliti il seguente programma di studi, i cui risultati formeranno la base del riesame annuale del rapporto rischio/beneficio.

Aspetti clinici:

1. Nel luglio 2004, il CHMP e il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio si sono accordati su un protocollo relativo a uno studio osservazionale 308120 per la raccolta di ulteriori dati di sicurezza ed efficacia a lungo termine di Ventavis (iloprost). Il primo paziente sarà arruolato al più tardi entro aprile 2005. Entro sei mesi dal completamento dello studio riguardo all'ultimo paziente e dal suo invio al CHMP (previsto per il 4° trimestre 2011) sarà presentata una relazione definitiva.

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

## INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO

**(CONFEZIONE DA 30 FIALE IN CARTONE CONTENENTE 90 (3 X 30) FIALE DA 2 ML)**

**(CONFEZIONE DA 30 FIALE IN CARTONE CONTENENTE 300 (10 X 30) FIALE DA 2 ML)**

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ventavis 10 microgrammi/ml, soluzione per nebulizzatore  
Iloprost

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna fiala da 2 ml contiene 20 microgrammi di iloprost (come iloprost trometamolo).

### 3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti:  
trometamolo, etanolo 96 % v/v, sodio cloruro, acido cloridrico (per l'aggiustamento del pH),  
acqua per preparazioni iniettabili.

### 4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione per nebulizzatore.  
30 fiale da 2 ml.

**Parte di una confezione contenente 90 fiale da 2 ml. Le singole confezioni non vengono vendute singolarmente.**

**Parte di una confezione contenente 300 fiale da 2 ml. Le singole confezioni non vengono vendute singolarmente.**

### 5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso inalatorio.  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

### 6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

### 7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) SPECIALE(I), SE NECESSARIO

### 8. DATA DI SCADENZA

Scad. {MM/AAAA}

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME ED INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Bayer Schering Pharma AG  
D-13342 Berlino  
Germania

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/03/255/007 [90 (3 x 30) x 2 ml]  
EU/1/03/255/008 [300 (10 x 30) x 2 ml]

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto {numero}

**14. CONDIZIONI GENERALI DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Ventavis 2 ml

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO**

### **(CARTONE ESTERNO**

**30 FIALE DA 2 ML**

**90 FIALE DA 2 ML**

**90 (3 x 30) FIALE DA 2 ML**

**100 FIALE DA 2 ML**

**300 FIALE DA 2 ML**

**300 (10 x 30) FIALE DA 2 ML)**

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Ventavis 10 microgrammi/ml, soluzione per nebulizzatore  
Iloprost

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

1 ml di soluzione contiene 10 microgrammi di iloprost (come iloprost trometamolo).  
Ciascuna fiala da 2 ml contiene 20 microgrammi di iloprost (come iloprost trometamolo).

## **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Eccipienti:  
trometamolo, etanolo 96 % v/v, sodio cloruro, acido cloridrico (per l'aggiustamento del pH),  
acqua per preparazioni iniettabili.

## **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Soluzione per nebulizzatore.  
30 fiale da 2 ml.  
90 fiale da 2 ml.  
90 (3 x 30) fiale da 2 ml.  
100 fiale da 2 ml.  
300 fiale da 2 ml.  
300 (10 x 30) fiale da 2 ml

## **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso inalatorio.  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

## **6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

## **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) SPECIALE(I), OVE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad. {MM/AAAA}

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE****10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO****11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Bayer Schering Pharma AG  
D-13342 Berlino  
Germania

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/03/255/001 (30 x 2 ml)  
EU/1/03/255/006 (90 x 2 ml)  
EU/1/03/255/007 (90 (3 x 30) x 2 ml)  
EU/1/03/255/002 (100 x 2 ml)  
EU/1/03/255/003 (300 x 2 ml)  
EU/1/03/255/008 (300 (10 x 30) x 2 ml)

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto {numero}

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Ventavis 2 ml

**INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO**

**(CARTONE ESTERNO/  
30 FIALE DA 1 ML  
168 FIALE DA 1 ML)**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Ventavis 10 microgrammi/ml, soluzione per nebulizzatore  
Iloprost

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ciascuna fiala da 1 ml contiene 10 microgrammi di iloprost (come iloprost trometamolo)

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Eccipienti:  
trometamolo, etanolo 96 % v/v, sodio cloruro, acido cloridrico (per l'aggiustamento del pH),  
acqua per preparazioni iniettabili

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Soluzione per nebulizzatore.  
30 fiale da 1 ml.  
168 fiale da 1 ml.

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso inalatorio.  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) SPECIALE(I), SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

Scad. {MM/AAAA}

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME ED INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Bayer Schering Pharma AG  
D-13342 Berlino  
Germania

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/03/255/004 (30 x 1 ml)  
EU/1/03/255/005 (168 x 1 ml)

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto {numero}

**14. CONDIZIONI GENERALI DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

Da somministrarsi con il nebulizzatore I-Neb.

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Ventavis 1 ml

**INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO  
(CONFEZIONE DA 42 FIALE IN CARTONE CONTENENTE 168 (4 X 42) FIALE DA 1 ML)**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Ventavis 10 microgrammi/ml, soluzione per nebulizzatore  
Iloprost

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ciascuna fiala da 1 ml contiene 10 microgrammi di iloprost (come iloprost trometamolo).

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Eccipienti:  
trometamolo, etanolo 96 % v/v, sodio cloruro, acido cloridrico (per l'aggiustamento del pH),  
acqua per preparazioni iniettabili.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Soluzione per nebulizzatore.  
42 fiale da 1 ml.

**Parte di una confezione contenente 168 fiale da 1 ml. Le singole confezioni non vengono vendute singolarmente.**

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso inalatorio.  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI  
DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) SPECIALE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad. {MM/AAAA}

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME ED INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Bayer Schering Pharma AG  
D-13342 Berlino  
Germania

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/03/255/005

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto {numero}

**14. CONDIZIONI GENERALI DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Ventavis 1 ml

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONDIZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**(FIALA DA 2 ML)**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Ventavis 10 microgrammi/ml, soluzione per nebulizzatore  
Iloprost  
Uso inalatorio

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

Prima dell'uso leggere il foglio illustrativo.

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad. {MM/AAAA}

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto {numero}

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

2 ml

**6. ALTRO**

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONDIZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**(FIALA DA 1 ML)**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Ventavis 10 microgrammi/ml, soluzione per nebulizzatore  
Iloprost  
Usò inalatorio.

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad. {MM/AAAA}

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto {numero}

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

1 ml

**6. ALTRO**

**B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

### Ventavis 10 microgrammi/ml soluzione per nebulizzazione Iloprost

#### **Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri. Infatti per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

#### **Contenuto di questo foglio:**

- 1. Che cos'è Ventavis e a che cosa serve**
- 2. Prima di usare Ventavis**
- 3. Come usare Ventavis**
- 4. Possibili effetti indesiderati**
- 5. Come conservare Ventavis**
- 6. Altre informazioni**

## **1. CHE COS'È VENTAVIS E A CHE COSA SERVE**

### **Che cos'è Ventavis:**

Ventavis è una soluzione per nebulizzatore. La soluzione viene trasformata in una nebbia aerosol da uno speciale dispositivo chiamato nebulizzatore. Inspirando l'aerosol Ventavis viene portato nei polmoni, dove esso agisce con la massima efficacia a livello dell'arteria che si trova fra il cuore ed i polmoni.

**Come funziona Ventavis:** Ventavis mima l'azione di una sostanza naturale denominata prostaciclina. Ventavis e la prostaciclina inibiscono il blocco o la costrizione dei vasi sanguigni e permettono il flusso di una maggiore quantità di sangue nelle arterie.

### **A che cosa serve Ventavis:**

Ventavis viene usato per trattare i casi di ipertensione polmonare di grado moderato (PPH). Questa è una malattia nella quale la pressione sanguigna nei vasi che trasportano il sangue dal cuore ai polmoni è troppo elevata.

Ventavis tende a fare diminuire la pressione sanguigna all'interno dell'arteria polmonare, migliorando il flusso del sangue. Questo comporta un minore carico di lavoro per il cuore. Il miglioramento del flusso sanguigno favorisce l'apporto di ossigeno nell'organismo e diminuisce lo sforzo per il cuore stesso, che quindi può funzionare meglio.

## **2. PRIMA DI USARE VENTAVIS**

### **Non usi Ventavis:**

Se pensa di trovarsi in una delle seguenti condizioni, **informi il medico:**

- **Se è allergico (ipersensibile)** a iloprost o a uno qualsiasi degli eccipienti di Ventavis
- **Se lei presenta un rischio di emorragia** – ad esempio ulcere attive, dello stomaco o della prima parte del piccolo intestino (*ulcere duodenali*), lesioni, emorragie intracraniche.
- **Se la sua malattia è provocata da un blocco o un'occlusione delle vene** (*malattia occlusiva venosa*)

- **Se lei ha avuto un ictus** negli **ultimi 3 mesi** o qualsiasi altro evento che ha ridotto l'irrorazione sanguigna del cervello ( *es. attacco ischemico transitorio*).
- **Se ha avuto qualche problema con il cuore**, come:
  - un attacco di cuore negli ultimi sei mesi
  - alterazioni importanti nella frequenza cardiaca
  - insufficiente afflusso di sangue al cuore (*grave malattia coronarica o angina instabile*)  
Il sintomo di questo insufficiente afflusso di sangue al cuore può essere il dolore toracico
  - insufficienza cardiaca (*scompenso cardiaco*) che non è tenuto sotto stretta sorveglianza medica
  - un difetto a carico delle valvole cardiache che causa insufficienza cardiaca (non correlata alla ipertensione polmonare)
  - **Se è incinta o se sta allattando** (vedere paragrafo 2 sottoparagrafi Gravidanza e Allattamento)

### **Faccia particolare attenzione con Ventavis**

- **Se ha un'infezione polmonare, asma di grado severo** o altre malattie a carico dei polmoni.
- L'inalazione di Ventavis può causare difficoltà respiratoria.
- Non deve iniziare la terapia con Ventavis **se la sua pressione sanguigna è troppo bassa** (inferiore a 85 mmHg).

In alcuni casi è necessario un controllo medico particolare:

- In generale dovrà **stare particolarmente attento ad evitare svenimenti** o altri effetti della pressione bassa come capogiri:
  - Si alzi lentamente dalla sedia o dal letto. Questo aiuterà il corpo ad abituarsi al cambiamento di posizione e della pressione sanguigna.
  - Se lei tende a svenire quando si alza dal letto, può essere utile prendere la prima dose del giorno stando ancora disteso nel letto.
  - Eviti sforzi eccessivi, ad esempio esercizio fisico: può essere utile inalare Ventavis prima dell'esercizio fisico.
  - Tenga qualcuno vicino, se possibile. Avvisi questa persona di **chiamare il medico in caso di svenimento**. Il medico consiglierà le azioni da intraprendere e eventualmente prescriverà un trattamento.
  - Se gli episodi di svenimento si aggravano a causa sua malattia, avvisi il medico. Egli potrà considerare un cambiamento di terapia.
- **Se soffre di insufficienza cardiaca come ad esempio l' insufficienza cardiaca destra e ha l'impressione che la sua malattia stia peggiorando**, ne parli col medico. I sintomi di questo peggioramento possono essere gonfiore dei piedi e delle caviglie, respiro affannoso, palpitazioni, necessità di urinare frequentemente durante la notte. Il suo medico valuterà se cambiare la sua terapia.
- **Se ha difficoltà di respirazione, tosse con sangue, sudorazione eccessiva, questi possono essere segni di edema polmonare**. Interrompa la terapia con Ventavis e ne parli immediatamente col medico. Il medico valuterà la causa dei suoi sintomi e prenderà misure appropriate.
- **Se ha qualche problema di fegato**, il medico potrà prescrivere un dosaggio di Ventavis minore rispetto agli altri pazienti.
- **Se presenta problemi renali gravi**, che richiedono dialisi, ne parli con il medico.

**Se ha un'età inferiore a 18 anni**, informi il medico della sua età. Ventavis non è stato ancora studiato nei bambini e negli adolescenti.

### **Assunzione di Ventavis con altri medicinali**

**Informi il medico o il farmacista** se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica.

Ventavis e certi altri medicinali possono influenzarsi reciprocamente nella loro azione all'interno dell'organismo. In modo particolare segnali i seguenti medicinali:

- **Medicinali usati per curare la pressione alta o le malattie del cuore**
- **Medicinali che inibiscono la coagulazione del sangue** (fra i quali l'acido acetilsalicilico, una sostanza presente in molti medicinali, utilizzata per abbassare la febbre e alleviare i dolori, e altri)

Il medico o il farmacista possono darle maggiori informazioni sui medicinali ai quali è necessario fare attenzione o che si devono evitare quando si usa Ventavis, quindi li informi se lei sta assumendo altri medicinali.

#### **Gravidanza:**

- **In caso di gravidanza accertata o sospetta**, avvisi immediatamente il medico. Ventavis non deve essere utilizzato da donne durante la gravidanza (vedere paragrafo 2 sottoparagrafo Non usi Ventavis).
- **Se lei è in età fertile**, è necessario che adotti un metodo contraccettivo sicuro dal momento di inizio della terapia e per tutta la durata della terapia stessa (chieda al medico).

#### **Allattamento:**

Interrompa l'allattamento al seno all'inizio della terapia. Ventavis non deve essere somministrato alle donne che allattano al seno poiché non è noto se il principio attivo passa nel latte materno. Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

**Neonati, bambini e donne incinte non devono essere esposti a Ventavis nebulizzato in ambienti chiusi.**

Queste persone non devono rimanere in un locale chiuso dove Ventavis viene somministrato ad un paziente.

#### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Ventavis abbassa la pressione del sangue e può provocare capogiro o disattenzione in alcune persone. Non guidi e non azioni macchinari se avverte un effetto di abbassamento della pressione del sangue.

#### **Informazioni importanti su alcuni eccipienti di Ventavis:**

Questo medicinale contiene piccole quantità (meno di 100 mg per dose) di etanolo (alcol).

### **3. COME USARE VENTAVIS**

#### **Come usare Ventavis:**

**Prenda sempre Ventavis esattamente secondo le istruzioni del medico. La soluzione per nebulizzatore di Ventavis deve essere inalata** attraverso i nebulizzatori prescritti dal medico (di tipo HaloLite, Prodose o Venta-Neb o il sistema I-Neb AAD). Il nebulizzatore trasforma la soluzione di Ventavis in una nebbia aerosol che lei inspira attraverso la bocca.

Segua attentamente anche ogni altra istruzione relativa al dispositivo di erogazione fornita dal produttore. Consulti il medico o il farmacista in caso di dubbio.

**La soluzione di Ventavis non utilizzata** per una seduta inalatoria deve essere gettata via.

#### **Quanto Ventavis si deve inalare**

La dose di Ventavis adatta a lei dipende dalle sue condizioni individuali e sarà stabilita dal medico.

**La maggior parte delle persone avrà da 6 a 9 sedute** inalatorie distribuite nell'arco della giornata. La durata di ciascuna seduta è compresa fra 4 e 10 minuti a seconda della dose prescritta. In caso di

malattie del fegato, il medico inizierà gradualmente la terapia con Ventavis e potrà prescrivere un numero minore di inalazioni al giorno. In caso di gravi problemi renali che richiedono dialisi, ne parli col medico.

Se ha l'impressione che l'effetto di Ventavis sia troppo forte o troppo debole **si rivolga al medico o al farmacista.**

**Per i sistemi HaloLite e ProDose:**

**Immediatamente prima dell'inizio dell'inalazione**, rompere il contenitore di vetro contenente 2 ml di soluzione e contrassegnato con due anelli colorati (bianco - rosa) e trasferire l'intero contenuto nella camera del nebulizzatore.

Eseguire un ciclo doppio di inalazione in caso di necessità di una dose alta (5 microgrammi) ed un ciclo singolo per una dose bassa (2,5 microgrammi). Indipendentemente dalla dose necessaria, il volume di riempimento deve essere sempre il contenuto del contenitore di vetro.

Il tempo d'inalazione dipende dal suo pattern respiratorio.

<b>Dispositivo</b>	<b>Dose di iloprost al boccaglio</b>	<b>Tempo stimato d'inalazione (frequenza di 15 respirazioni al minuto)</b>
HaloLite	2,5 microgrammi	da 4 a 5 min
	5 microgrammi	da 8 a 10 min
Prodose	2,5 microgrammi	da 4 a 5 min
	5 microgrammi	8 to 10 min

**Per il sistema Venta-Neb:**

Immediatamente prima dell'inizio dell'inalazione, rompere il contenitore in vetro e trasferire l'intero contenuto nella camera del nebulizzatore.

**Si può scegliere tra due programmi:**

Il suo medico adeguerà Venta-Neb al programma di cui lei ha bisogno per assumere la dose prescritta.

P1 Programma 1: 5,0 microgrammi di principio attivo su 25 cicli d'inalazione al boccaglio.

P2 Programma 2: 2,5 microgrammi di principio attivo su 10 cicli d'inalazione al boccaglio.

Le consigliamo di utilizzare il deflettore verde per ottenere gocce delle dimensioni ottimali per la somministrazione di Ventavis.

<b>Dispositivo</b>	<b>Dose di iloprost al boccaglio</b>	<b>Tempo stimato d'inalazione</b>
Venta-Neb	2,5 microgrammi	4 min
	5 microgrammi	8 min

**Per il sistema I-Neb AAD:**

**Immediatamente prima di inalare**, rompere il contenitore di vetro contenente 1 ml di soluzione e contrassegnato con tre anelli colorati (rosa – rosso - rosso), e trasferire l'intero contenuto nella camera del nebulizzatore.

La dose prestabilita erogata dal sistema I-Neb AAD è sotto il controllo della camera del nebulizzatore, in combinazione con un disco di controllo. Esistono due camere del nebulizzatore, caratterizzate da colori differenti. A ciascuna camera del nebulizzatore corrisponde un disco di controllo colorato: per erogare una dose di 2,5 microgrammi, usare la camera del nebulizzatore (350 microlitri) con il fermo di sicurezza rosso insieme al disco di controllo rosso.

Per erogare una dose di 5 microgrammi, usare la camera del nebulizzatore (650 microlitri) con il fermo di sicurezza porpora insieme al disco di controllo porpora.

Assicurarsi di utilizzare la camera del nebulizzatore con il fermo di sicurezza rosso per erogare la dose di 2,5 microgrammi e la camera del nebulizzatore con il fermo di sicurezza porpora per erogare la dose di 5 microgrammi.

Assicurarsi anche che il colore del fermo di sicurezza della camera del nebulizzatore corrisponda al colore del disco di controllo usato per erogare la dose prescritta.

<b>Dispositivo</b>	<b>Dose di iloprost al boccaglio</b>	<b>Tempo stimato di inalazione</b>
I-Neb AAD	2,5 microgrammi 5 microgrammi	3,2 min 6,5 min

Per ulteriori particolari legga il manuale di istruzioni del nebulizzatore o si rivolga al suo medico.

**Chieda al medico di farla aiutare ad acquisire familiarità con il nebulizzatore.** Lei non può passare da un nebulizzatore ad un altro senza aver consultato il medico.

**Attenzione:**

**Evitare il contatto della soluzione di Ventavis con la pelle o gli occhi.** In tale caso, sciacquare immediatamente la pelle o gli occhi con acqua. Non bere la soluzione di Ventavis. In caso di ingestione accidentale, bere abbondante acqua e rivolgersi al medico. L'ingestione di Ventavis può provocare un sovradosaggio temporaneo – Vedere “**Se prende più Ventavis di quanto deve**”

**Se usa più Ventavis di quanto deve:**

L'uso di più Ventavis di quanto prescritto può comportare una diminuzione della pressione del sangue, accompagnata da sintomi quali capogiro o svenimento. Potranno anche verificarsi mal di testa, arrossamento del volto, (vampate di calore), nausea, vomito o diarrea. In tale caso:

- Interrompa la seduta inalatoria
- Si rivolga al medico

**Vedere anche il paragrafo 2. Faccia particolare attenzione con Ventavis, per le misure da prendere in caso di abbassamento della pressione o di episodi di svenimento.**

**Se dimentica di prendere una dose**

Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose. Si rivolga al medico che le dirà cosa fare.

**Se interrompe il trattamento con Ventavis**

Se interrompe o desidera interrompere il trattamento, consulti prima il medico.

**Ventilazione dell'ambiente:**

Si assicuri di ventilare o areare l'ambiente nel quale lei effettua la sua terapia con Ventavis. Altre persone possono essere accidentalmente esposte a Ventavis attraverso l'aria del locale. In particolare i neonati, i bambini e le donne in gravidanza non devono essere esposti a Ventavis.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

#### **4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI**

Come tutti i medicinali, Ventavis può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. Di seguito sono elencati i possibili effetti indesiderati per frequenza:

Molto comuni: riguardano più di un utilizzatore su 10

Comuni: riguardano da 1 a 10 utilizzatori su 100

- **Effetti indesiderati molto comuni**

- Dilatazione dei vasi sanguigni (vasodilatazione). I sintomi possono essere vampate di calore o arrossamento del volto.
- Aumento della tosse
- Pressione bassa (ipotensione)

Il gonfiore, soprattutto alle caviglie e alle gambe, dovuto alla ritenzione di liquidi, (edema periferico) è un sintomo molto comune della malattia stessa ma può anche verificarsi durante il trattamento con Ventavis.

- **Effetti indesiderati comuni**

- Mal di testa
- Dolore mandibolare / Spasmo dei muscoli della mandibola (trisma)
- Vertigini, che sono legate alla pressione bassa (ipotensione).
- Svenimento (sincope)

Lo svenimento (sincope) è un sintomo comune della malattia in sé, ma si può anche verificare durante la terapia con Ventavis. **Veda anche il paragrafo 2. Faccia particolare attenzione con Ventavis, per le misure da intraprendere in tale caso.**

- **Altri possibili effetti indesiderati**

Se lei sta assumendo anche dei medicinali per fluidificare il sangue (anticoagulanti), è possibile che si verifichino comunemente episodi emorragici minori. In questo caso chiedi al medico.

In pazienti trattati con Ventavis sono stati riferiti, vomito, nausea, diarrea e dispnea.

Dopo l'impiego di Ventavis sono stati riferiti difficoltà respiratoria e respiro sibilante particolarmente in pazienti con un'infezione polmonare, asma grave o altre patologie polmonari

- **Effetti indesiderati su volontari sani**

Dolore, disturbi a livello toracico(32,5%), dolore durante la deglutizione (dolore faringolaringeo, irritazione alla gola (22,5%) e nausea (7,5%) sono effetti indesiderati che si sono manifestati in uno studio particolare in volontari sani che hanno assunto una dose fissa di 2,5 microgrammi 6 volte al giorno.

Tali effetti indesiderati sono tutti risultati non seri e di lieve intensità.

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, **informi il medico o il farmacista.**

## **5. COME CONSERVARE VENTAVIS**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non usi Ventavis dopo la data di scadenza che è riportata sulla confezione

Non vi sono istruzioni speciali per la conservazione.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## 6. ALTRE INFORMAZIONI

### Cosa contiene Ventavis

- **Il principio attivo** è iloprost  
1 ml di soluzione contiene 10 microgrammi di iloprost (come iloprost trometamolo).  
Ciascuna fiala da 1 ml contiene 10 microgrammi di iloprost.  
Ciascuna fiala da 2 ml contiene 20 microgrammi di iloprost.
- **Gli eccipienti sono** trometamolo, etanolo 96%, sodio cloruro, acido cloridrico per l'aggiustamento del pH e acqua per preparazioni iniettabili.

Ventavis è fornito in fiale incolori (vetro tipo I), ciascuna contenente 1 ml o 2 ml di soluzione per nebulizzatore.

### Descrizione dell'aspetto di Ventavis e contenuto della confezione

Ventavis è una soluzione limpida e incolore per nebulizzatore, per inalazione.

Ventavis è disponibile in confezioni contenenti:

- 30, 90, 100 o 300 fiale da 2 ml, destinate all'uso con i nebulizzatori HaloLite, Prodose e Venta-Neb. Le fiale contenenti 2 ml sono contrassegnate con due anelli colorati (bianco -rosa).
- oppure 30 o 168 fiale da 1 ml, destinate all'uso con il nebulizzatore I-Neb. Le fiale contenenti 1 ml sono contrassegnate con tre anelli colorati (rosa – rosso - rosso).

Non tutte le confezioni sono in commercio.

### Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

Bayer Schering Pharma AG, D-13342 Berlino, Germania

### Produttore:

Berlimed S.A., Poligono Industrial Santa Rosa s/n, 28806 Alcalá de Henares, Madrid, Spagna

Per ulteriori informazioni su Ventavis, contatti il rappresentate locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

<b>België/Belgique/Belgien</b> Bayer SA-NV Tél/Tel: +32-(0)2-5356311	<b>Luxembourg/Luxemburg</b> Bayer SA-NV Tél/Tel: +32-(0)2-5356311
<b>България</b> Байер България ЕООД тел. + 359 (0)2 81 401 01	<b>Magyarország</b> Bayer Hungária KFT Tel.: +36 1487-4100
<b>Česká republika</b> Bayer s.r.o. Tel: + 420 271 730 661	<b>Malta</b> Alfred Gera and Sons Ltd. Tel: +35 621 44 62 05
<b>Danmark</b> Bayer A/S Tlf: +45-45 235000	<b>Nederland</b> Bayer B.V., Bayer Schering Pharma Tel: +31-(0)297-280666
<b>Deutschland</b> Bayer Vital GmbH Tel: +49-(0)214-3051348	<b>Norge</b> Bayer AS Tlf: +47 24 11 18 00
<b>Eesti</b> Bayer OÜ Tel: +372 655 8565	<b>Österreich</b> Bayer Austria Ges.m.b.H. Tel: +43-(0)1-71146-0
<b>Ελλάδα</b> Bayer Ελλάς ABEE Τηλ: +30 210 6187500	<b>Polska</b> Bayer Sp. z o.o. Tel.: +48 22 572 35 00
<b>España</b> Química Farmacéutica Bayer S.L. Tel: +34-93-4956500	<b>Portugal</b> Bayer Portugal S.A. Tel: +351 21 416 42 00
<b>France</b> Bayer Santé Tél.: +33 3 20 20 80 80	<b>Romania</b> SC Bayer SRL Tel.: +40 21 528 59 00
<b>Ireland</b> Bayer Limited Tel: + 353 1 2999313	<b>Slovenija</b> Bayer d.o.o. Tel: + 386 1 58 14 400
<b>Ísland</b> Icepharma hf. Simi: + 354 540 8000	<b>Slovenská republika</b> Bayer spol. s r.o. Tel. +421 2-59 21 31 11
<b>Italia</b> Italfarmaco S.p.A. Tel: +39 02 644 31	<b>Suomi/Finland</b> Bayer Oy, Bayer Schering Pharma Puh/Tel: +358-20-78521
<b>Κύπρος</b> NOVAGEM Limited Τηλ: + 357 22747747	<b>Sverige</b> Bayer AB Tel: +46-(0)8-580 223 00
<b>Latvija</b> SIA Bayer Tel: +371 67845563	<b>United Kingdom</b> Bayer plc Tel: +44-(0)1635-563000
<b>Lietuva</b> UAB Bayer Tel. +37 05 23 36 868	

**Questo foglio è stato approvato il {data}**

L'autorizzazione di questo medicinale è stata rilasciata in "circostanze eccezionali". Ciò significa che data la rarità della sua malattia non è stato possibile ottenere informazioni complete su questo medicinale.

L'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) revisionerà annualmente qualsiasi nuova informazione sul medicinale e questo foglio illustrativo verrà aggiornato, se necessario.

-----  
**Le seguenti informazioni sono destinate esclusivamente ai professionisti medici o sanitari:**

**Istruzioni per l'uso e la manipolazione**

Due sistemi di nebulizzazione ad aria compressa, HaloLite e Prodose hanno dimostrato di essere nebulizzatori adatti alla somministrazione di Ventavis. Per ciascuna seduta inalatoria, trasferire l'intero contenuto di una fiala contenente 2 ml di soluzione per nebulizzatore Ventavis nella camera del nebulizzatore immediatamente prima dell'uso. HaloLite e Prodose sono dispositivi dosimetrici. Essi si bloccano automaticamente dopo l'erogazione della dose prestabilita. Il tempo dell'inalazione dipende dal pattern respiratorio del paziente.

<b>Dispositivo</b>	<b>Dose di iloprost al boccaglio</b>	<b>Tempo stimato d'inalazione (frequenza di 15 atti respiratori /minuto)</b>
HaloLite	2,5 microgrammi 5 microgrammi	4 - 5 min 8 - 10 min
Prodose	2,5 microgrammi 5 microgrammi	4 - 5 min 8 - 10 min

Per una dose di 5 microgrammi di iloprost al boccaglio si raccomanda di completare due cicli di inalazione con un programma di dose predefinito da 2,5 microgrammi caricando una fiala contenente 2 ml di soluzione per nebulizzatore Ventavis, contrassegnata con due anelli colorati (bianco – rosa).

Per maggiori particolari, consultare il manuale di istruzioni dei nebulizzatori HaloLite e Prodose.

Anche Venta-Neb, nebulizzatore portatile ad ultrasuoni alimentato a batteria, si è rivelato idoneo per la somministrazione di Ventavis.

L'MMAD misurato delle gocce di aerosol è pari a 2,6 micrometri. Per ciascuna sessione d'inalazione, il contenuto di una fiala contenente 2 ml di soluzione per nebulizzatore Ventavis contrassegnata con due anelli colorati (bianco – rosa), sarà trasferito nella camera del nebulizzatore subito prima dell'uso.

E' possibile utilizzare due programmi:

PI Programma 1: 5,0 microgrammi di principio attivo su 25 cicli d'inalazione al boccaglio.

P2 Programma 2: 2,5 microgrammi di principio attivo su 10 cicli d'inalazione al boccaglio.

Il programma preimpostato viene selezionato dal medico.

Venta-Neb segnala al paziente l'inalazione con un segnale ottico e uno acustico. Si arresta al termine della somministrazione della dose preimpostata.

Per ottenere gocce di misura ottimale per la somministrazione di Ventavis, si raccomanda di utilizzare il deflettore verde. Per maggiori dettagli si rimanda al manuale di istruzioni del nebulizzatore Venta-Neb.

<b>Dispositivo</b>	<b>Dose di iloprost al boccaglio</b>	<b>Tempo stimato d'inalazione</b>
Venta-Neb	2,5 microgrammi 5 microgrammi	4 min 8 min

Il Sistema I-Neb AAD è un nebulizzatore portatile, manuale, basato sulla tecnologia mesh a vibrazioni. Per generare le goccioline, tale sistema si avvale degli ultrasuoni, che spingono la soluzione attraverso una rete a maglia. Il nebulizzatore I-Neb AAD è indicato anche per la somministrazione di Ventavis. L'MMAD delle goccioline di aerosol è pari a 2,1 micrometri. Questo nebulizzatore registra il pattern respiratorio per determinare gli intervalli di rilascio dell'aerosol necessari per somministrare la dose prestabilita di 2,5 o 5 microgrammi di iloprost.

La dose prestabilita erogata dal sistema I-Neb AAD è sotto il controllo della camera del nebulizzatore, in combinazione con un disco di controllo. Esistono due camere del nebulizzatore, caratterizzate da colori differenti. A ciascuna camera del nebulizzatore corrisponde un disco di controllo colorato: per erogare una dose di 2,5 microgrammi, usare la camera del nebulizzatore(350 microlitri) con il fermo di sicurezza rosso insieme al disco di controllo rosso.

Per erogare una dose di 5 microgrammi, usare la camera del nebulizzatore(650 microlitri) con il fermo di sicurezza porpora insieme al disco di controllo porpora.

Per ciascuna seduta inalatoria con il sistema I-Neb AAD, trasferire il contenuto di una fiala di Ventavis da 1 ml, contrassegnata con tre anelli colorati (rosa –rosso- rosso), nella camera del nebulizzatore appropriata, immediatamente prima dell'uso.

<b>Dispositivo</b>	<b>Dose di iloprost al boccaglio</b>	<b>Tempo stimato di inalazione</b>
I-Neb AAD	2,5 microgrammi 5 microgrammi	3,2 min 6,5 min

Poiché è stato riscontrato che il nebulizzatore I-Neb produce un aerosol con caratteristiche fisiche leggermente differenti da quelle dei dispositivi HaloLite, Prodose e VentaNeb e che rilascia la soluzione più rapidamente, i pazienti stabilizzati con un tipo di nebulizzatore non devono passare a un altro dispositivo senza la supervisione del medico.

L'efficacia e la tollerabilità di iloprost inalato somministrato mediante altri sistemi di nebulizzazione, che producono caratteristiche di nebulizzazione differenti della soluzione di iloprost, non sono state stabilite.