

**ANEXA I**

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ventavis 10 micrograme/ml soluție de inhalat prin nebulizator.

## 2. COMPOZIȚIE CANTITATIVĂ ȘI CALITATIVĂ

1 ml de soluție conține iloprost 10 micrograme (sub formă de iloprost trometamol).

Fiecare fiolă de 1 ml conține iloprost 10 micrograme.

Fiecare fiolă de 2 ml conține iloprost 20 micrograme.

Excipienți: etanol 96%, 0,81 mg per ml.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție de inhalat prin nebulizator.

Soluție clară, incoloră.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul pacienților cu hipertensiune pulmonară primară, clasificată în clasa a III-a funcțională NYHA, în vederea ameliorării capacității de efort și a simptomatologiei.

### 4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Ventavis trebuie inițiat și monitorizat numai de către un medic cu experiență în tratamentul hipertensiunii pulmonare.

Ventavis este prevăzut a fi utilizat pe cale inhalatorie, prin intermediul unui nebulizator (aparat de aerosoli) (vezi pct. 6.6).

#### Adulți

- Doza pe ședința de inhalații:

Doza recomandată este de 2,5 micrograme sau de 5,0 micrograme de iloprost sub formă inhalatorie (așa cum este eliberat la piesa bucală a nebulizatorului), începând cu doza minimă de 2,5 micrograme pentru prima inhalare, urmată de 5,0 micrograme pentru a doua inhalare. În cazul tolerabilității scăzute la doza de 5,0 micrograme, doza trebuie redusă la 2,5 micrograme.

Două sisteme de nebulizare cu aer comprimat, HaloLite și Prodose, s-au dovedit a fi nebulizatori adecvați pentru administrarea de Ventavis. Cu ambele sisteme, diametrul masei mediane aerodinamice a picăturii de aerosol (DMMA) cu iloprost a fost cuprins între 2,6 și 2,7 micrometri. Pentru fiecare ședință de inhalare, conținutul unei fiole de 2 ml de soluție de inhalat prin nebulizator Ventavis trebuie transferat în camera de inhalare a nebulizatorului, imediat înaintea utilizării. HaloLite și Prodose sunt dispozitive dozimetrice. Ele se opresc în mod automat după eliberarea dozei pre-stabilite. Timpul de inhalare depinde de modul de respirație al pacientului.

<b>Dispozitiv</b>	<b>Doza de iloprost la piesa bucală</b>	<b>Timp de inhalare estimat (frecvența de 15 respirații pe minut)</b>
HaloLite	2,5 micrograme	4 până la 5 min
	5 micrograme	8 până la 10 min
Prodose	2,5 micrograme	4 până la 5 min
	5 micrograme	8 până la 10 min

Pentru o doză de 5 micrograme de iloprost la piesa bucală, se recomandă să se realizeze două cicluri complete de inhalare, cu un program de dozaj pre-stabilit de 2,5 micrograme, încărcând o fiolă de 2 ml de soluție de inhalat prin nebulizator Ventavis. Fiola prezintă două inele colorate (alb-roz).

Venta-Neb, un nebulizator portabil cu ultrasunete, pe bază de baterie, s-a dovedit a fi adecvat pentru administrarea de Ventavis. Diametrul masei mediane aerodinamice (DMMA) al picăturii de aerosol a fost de 2,6 micrometri. Pentru fiecare ședință de inhalare, conținutul unei fiole de 2 ml de soluție de inhalat prin nebulizator Ventavis, care prezintă două inele colorate (alb-roz) va fi transferat în camera de inhalare a nebulizatorului, imediat înaintea utilizării.

Se pot efectua două programe:

P1 Programul 1: 5,0 micrograme de substanță activă la piesă bucală, pentru 25 de cicluri de inhalare.

P2 Programul 2: 2,5 micrograme de substanță activă la piesă bucală, pentru 10 de cicluri de inhalare.

Selectarea programului pre-stabilit se realizează de către medic.

Printr-un semnal optic și unul acustic, Venta-Neb anunță pacientul că trebuie să inhaleze. Acest dispozitiv se oprește după administrarea dozei pre-stabilite.

În vederea obținerii unei dimensiuni optime a picăturii când se administrează Ventavis, trebuie utilizat ecranul de deviere de culoare verde. Pentru detalii vă rugăm să citiți manualul de instrucțiuni al nebulizatorului Venta-Neb.

<b>Dispozitiv</b>	<b>Doza de iloprost la piesa bucală</b>	<b>Timp de inhalare estimat</b>
Venta-Neb	2,5 micrograme	4 min
	5 micrograme	8 min

Sistemul I-Neb AAD este un sistem de nebulizare portabil, manual, care utilizează tehnologia vibrațiilor de joasă frecvență. De asemenea, nebulizatorul I Neb AAD s-a dovedit a fi adecvat pentru administrarea de Ventavis. DMMA măsurat pentru picăturile de aerosoli a fost de 2,1 micrometri. Acest nebulizator monitorizează modul de respirație pentru a determina timpul de pulsații al aerosolului, necesar pentru administrarea unei doze pre-stabilite de 2,5 sau 5 micrograme de iloprost.

Doza pre-stabilită furnizată prin sistemul I-Neb AAD este controlată de către camera de inhalare în asociere cu un disc de control. Există camere de inhalare cu coduri de culori diferite. Pentru fiecare cameră de inhalare există un disc de control, codificat cu o culoare corespunzătoare.

Pentru doza de 2,5 micrograme, este utilizată camera de inhalare (350 microlitri) cu dispozitiv de închidere de culoare roșie, împreună cu discul de control de culoare roșie.

Pentru doza de 5 micrograme, este utilizată camera de inhalare (650 microlitri) cu dispozitiv de închidere de culoare violet, împreună cu discul de control de culoare violet.

Pentru fiecare ședință de inhalare cu I-Neb AAD, conținutul unei fiole de 1 ml de Ventavis care prezintă două inele colorate (alb-galben) va fi transferat în camera de inhalare corespunzătoare a nebulizatorului, imediat înaintea administrării.

Dispozitiv	Doza de iloprost pe piesa bucală	Timp de inhalare estimat
I-Neb AAD	2,5 micrograme 5 micrograme	3,2 min 6,5 min

Deoarece s-a observat că nebulizatorul I-Neb produce un aerosol cu caracteristici fizice ușor diferite de cele ale dispozitivelor HaloLite, Prodose și VentaNeb și o eliberare mai rapidă a soluției (vezi pct. 5.2), pacienții care s-au obișnuit cu un anumit nebulizator nu trebuie să îl schimbe cu un altul, fără supervizarea medicului curant.

Nu s-a stabilit eficacitatea și tolerabilitatea medicamentului iloprost administrat sub formă de inhalații în asociere cu alte sisteme de nebulizare, care prezintă caracteristici de nebulizare diferite de cele ale soluției de iloprost.

- Doza zilnică:

Doza pe ședința de inhalare trebuie să fie administrată de 6 până la 9 ori pe zi, în funcție de necesitățile și tolerabilitatea individuale.

- Durata tratamentului:

Durata tratamentului depinde de statusul clinic și rămâne a fi stabilită de către medicul curant. În cazul în care pacientul prezintă o agravare în timpul acestui tratament, trebuie luată în considerare terapia cu prostaciclina.

#### Pacienți cu insuficiență hepatică

Eliminarea de iloprost este redusă la pacienții cu disfuncție hepatică (vezi pct. 5.2).

La acești pacienți, pentru a evita acumularea nedorită a medicamentului pe durata unei zile, sunt necesare precauții speciale în momentul stabilirii dozei inițiale. La început, sunt necesare doze de 2,5 micrograme cu intervale de cel puțin 3 ore între administrări (corespunzând la maxim 6 administrări pe zi). Ulterior, intervalele dintre doze pot fi reduse cu prudență, în funcție de tolerabilitatea individuală. Dacă este indicată o creștere ulterioară a dozei până la maxim 5,0 micrograme, trebuie din nou menținute intervale de cel puțin 3 ore între administrări. Ulterior, aceste intervale vor putea fi reduse, în funcție de tolerabilitatea individuală. Este puțin probabilă acumularea de medicament după câteva zile de tratament, ținând cont de faptul că pe timpul nopții, administrarea medicamentului este întreruptă.

#### Pacienți cu insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu un clearance al creatininei > 30 ml/min (determinat din valorile creatininei serice, conform formulei lui Cockcroft și Gault). Pacienții cu un clearance la creatinină ≤ 30 ml/min nu au fost incluși în studiile clinice efectuate.

#### Copii și adolescenți

Nu există experiență cu Ventavis privind utilizarea la copii sau adolescenți.

### **4.3 Contraindicații**

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
- Afecțiuni în care efectul Ventavis asupra trombocitelor ar putea crește riscul de hemoragie (de exemplu ulcer peptic activ, traumatisme, hemoragie intracraniană).
- Coronaropatii severe sau angină pectorală instabilă;
- Infarct miocardic în ultimele 6 luni;

- Insuficiență cardiacă decompensată în absența supravegherii medicale stricte; Aritmii severe; evenimente cerebrovasculare (de exemplu atac ischemic tranzitor, accident vascular cerebral) în ultimele 3 luni.
- Hipertensiune pulmonară datorată unei afecțiuni venoase oclusive.
- Defecte congenitale sau dobândite la nivelul valvelor cardiace cu tulburări ale funcției miocardice relevante din punct de vedere clinic dar nu legate de hipertensiunea pulmonară.
- Sarcină, și alăptare ( vezi pct.4.6).

#### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Utilizarea de Ventavis nu este recomandată la pacienții cu hipertensiune pulmonară instabilă și cu insuficiență cardiacă dreaptă în stadii avansate. În cazul decompensării sau agravării insuficienței cardiace drepte, trebuie avută în vedere posibilitatea utilizării altor medicamente.

Efectul vasodilatator pulmonar al medicamentului iloprost administrat sub formă inhalatorie este de scurtă durată (una sau maxim două ore). Pacienții care prezintă sincope asociate hipertensiunii pulmonare trebuie să evite eforturile excesive, de exemplu în timpul exercițiilor fizice. Efectuarea unei inhalații înainte unui exercițiu fizic ar putea fi utilă. Apariția sincopelor nocturne sau la efort reflectă existența unor ferestre terapeutice și/sau eficiență terapeutică redusă. În acest caz trebuie luată în considerare adaptarea și/sau modificarea terapiei (vezi pct. 4.8).

Administrarea de Ventavis pe cale inhalatorie ar putea implica riscul inducerii bronhospasmului, în special la pacienți cu hiper-reativitate bronșică (vezi pct. 4.8 Reacții adverse). În plus, beneficiul terapeutic al medicamentului Ventavis nu a fost stabilit la pacienții cu boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC) concomitentă și cu astm bronșic sever. Pacienții care prezintă concomitent infecții pulmonare acute, BPOC și astm bronșic sever trebuie monitorizați atent.

La pacienții cu valori reduse ale tensiunii arteriale sistemice, trebuie luate toate măsurile de precauție adecvate pentru a evita o ulterioară hipotensiune arterială. Tratamentul cu Ventavis nu trebuie inițiat la pacienții cu hipotensiune arterială (valori ale tensiunii arteriale sistolice sub 85 mm Hg).

În cazul în care la pacienții cu hipertensiune pulmonară apar semne clinice de edem pulmonar în timpul administrării de iloprost pe cale inhalatorie, trebuie avută în vedere posibilitatea unei boli pulmonare veno-ocluzive asociate. În acest caz este necesară întreruperea tratamentului.

Riscul unui efect de recădere nu poate fi complet exclus în cazul întreruperii terapiei cu Ventavis. Este necesară monitorizarea atentă a pacientului în cazul în care se oprește tratamentul cu iloprost pe cale inhalatorie, iar la pacienții în stare critică trebuie luat în considerare un tratament alternativ.

Eliminarea medicamentului Iloprost este redusă la pacienții cu disfuncție hepatică și la pacienții cu insuficiență renală care necesită dializă (vezi pct. 5.2.). Se recomandă prudență în determinarea dozei inițiale, utilizându-se intervale dintre doze de cel puțin 3 ore (vezi pct. 4.2.).

Tratamentul prelungit cu clatrat de iloprost pe cale orală la câini, timp de până la un an, a fost asociat cu o creștere ușoară a valorii glicemiei în condiții de repaus alimentar. Nu poate fi exclus ca acest efect să aibă relevanță și la om, în condițiile terapiei prelungite cu Ventavis.

Pentru a reduce riscul expunerii accidentale la acest medicament, se recomandă să se utilizeze Ventavis cu nebulizatori prevăzuți cu sisteme de declanșare a inhalării (HaloLite/Prodose) și să se mențină încăperea bine aerisită.

Soluția de inhalat prin nebulizare Ventavis nu trebuie să vină în contact cu pielea sau cu ochii; ingestia orală a soluției de Ventavis trebuie evitată. Trebuie evitată utilizarea măștii faciale în timpul ședințelor de nebulizare; se recomandă să se utilizeze numai piesa bucală.

#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Iloprost poate potența efectul medicamentelor vasodilatatoare și antihipertensive.

Iloprost poate inhiba funcția trombocitară iar utilizarea sa în asociere cu anticoagulante (cum sunt heparina și anticoagulante de tip cumarinic) sau cu alți inhibitori ai agregării plachetare (cum sunt acidul acetilsalicilic, medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene, ticlopidina, clopidogrel și antagoniștii glicoproteinei IIb/IIIa: abciximab, eptifibatidă și tirofiban) poate crește riscul de hemoragie. Se recomandă monitorizarea atentă a pacienților sub tratament cu anticoagulante, conform practicii medicale uzuale. La pacienții sub tratament anticoagulant trebuie evitată utilizarea concomitentă de alte medicamente cu acțiune inhibitorie plachetară.

Perfuzia intravenoasă cu iloprost nu interferă nici cu farmacocinetica dozelor orale multiple de digoxină, nici cu farmacocinetica activatorului tisular al plasminogenului (t-PA) administrat concomitent la pacienți.

Cu toate că nu au fost realizate studii clinice, studiile *in vitro* efectuate în legătură cu potențialul inhibitor al iloprost asupra activității enzimelor citocromului P450 au arătat că orice activitate inhibitorie relevantă asupra metabolismului iloprost, de către aceste enzime, este puțin probabilă.

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### *Femeile aflate la vârstă fertilă*

Potențialul risc pentru om este necunoscut. Prin urmare, femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu acest medicament.

##### Sarcina

Nu există date adecvate privind utilizarea de Ventavis la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3.). Riscul potențial pentru om este necunoscut. Ventavis este contraindicat în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3).

##### Alăptarea

Nu se cunoaște dacă Ventavis se elimină în laptele matern. Medicamentul nu trebuie administrat la mamele care alăptează (vezi pct. 4.3).

#### **4.7 Efectele asupra capacității de a conduce și de a folosi utilaje**

Este necesară prudență sporită la începutul terapiei, până când se determină eventualele efecte individuale. La pacienții care prezintă simptome hipotensive, de exemplu amețeli, capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje poate fi afectată.

#### **4.8 Reacții adverse**

Pe lângă efectele la nivel local care rezultă din administrarea de iloprost pe cale inhalatorie, de exemplu intensificarea tusei, reacțiile adverse produse de iloprost sunt legate de proprietățile farmacologice ale prostaciclinelor.

Cele mai frecvente reacții adverse observate în studiile clinice includ vasodilatație, hipotensiune, cefalee și intensificarea tusei.

Frecvențele reacțiilor adverse sunt raportate după cum urmează: foarte frecvente  $\geq 1/10$ ; frecvente între  $\geq 1/100$  până la  $< 1/10$ ; mai puțin frecvente între  $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ; rare  $\geq 1/10000$  până la  $< 1/1000$ ; foarte rare  $< 1/10000$ ).

Tabelul de mai jos raportează reacțiile adverse conform clasificării pe organe și sisteme MedDRA (MedDRA SOCs). Incidența se bazează pe datele din studiile clinice.

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Clasificare pe sisteme organe	Foarte frecvente	Frecvente	Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului imunitar			Hipersensibilitate
Tulburări ale sistemului nervos		Cefalee	
Tulburări vasculare	Vasodilatație, Hipotensiune	Sincopă, Amețeală corelată cu hipotensiunea arterială	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Intensificarea tusei	Durere faringo-laringiană și iritație la nivelul gâtului*	
Tulburări gastro-intestinale		Iritație la nivelul gurii și al limbii*	Disgeuzie
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Durere în maxilar/trismus	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Erupecie cutanată tranzitorie*	

Sincopa este un simptom frecvent al afecțiunii în sine, dar poate apare și în timpul terapiei. Incidența crescută a sincopelor poate fi asociată cu agravarea bolii sau cu insuficiența eficiență a produsului (vezi pct.4.4).

Edemul periferic este un simptom foarte frecvent al afecțiunii în sine, dar poate apare și în timpul terapiei. Incidența crescută a edemului periferic poate fi asociată cu agravarea bolii sau cu insuficiența eficiență a produsului.

Așa cum era de așteptat, episoadele hemoragice (mai ales hematoame) au fost frecvente la acești pacienți, având în vedere procentul mare de pacienți care se afla sub tratament anticoagulant asociat. Frecvența episoadelor hemoragice nu a prezentat diferențe între pacienții tratați cu iloprost și cei cărora li s-a administrat placebo.

### **Experiența după punerea pe piață a medicamentului**

După administrarea Ventavis pe cale inhalatorie s-au raportat: vărsături, greață, diaree și dispnee.

De asemenea, la pacienții cărora li s-a administrat Ventavis pe cale inhalatorie s-au raportat bronhospasm și wheezing (vezi pct. 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare ).

### **Reacții adverse la voluntarii sănătoși**

Într-un studiu clinic randomizat, controlat cu placebo, efectuat la 160 de voluntari sănătoși, dozele inhalatorii de soluție de iloprost s-au administrat fie sub forma unei doze fixe de 2,5 micrograme de iloprost de 6 ori pe zi (doza zilnică totală de 15 micrograme), fie sub forma unei doze inițiale de 5,0 micrograme, care a fost ulterior crescută până la 20 micrograme sau până la doza maximă tolerată, pentru un total de 6 doze inhalatorii (doza totală zilnică de 70 micrograme).

La grupul de pacienți cărora li s-a administrat doza fixă de 2,5 micrograme pe inhalare, durerile toracice sau discomfortul toracic (32,5%), durerile faringo-laringiene sau iritațiile în gât (22,5%) și greața (7,5%) au apărut mai frecvent comparativ cu reacțiile adverse raportate în studiile de fază II și III controlate cu placebo, la pacienții la care s-au administrat doze de 2,5 micrograme sau 5 micrograme pe inhalare. Toate reacțiile adverse descrise nu au fost grave și au avut intensitate redusă.

În cinci cazuri, voluntarii nu au putut crește doza până la 20 micrograme pe inhalare, datorită unor dureri toracice de intensitate redusă până la moderată sau disconfort toracic, de obicei asociate cu cefalee, amețeli și greață.

#### 4.9 Supradozaj

- Simptome

Nu s-a raportat nici un caz de supradozaj. Pot apărea reacții hipotensive/vasovagale, precum și cefalee, eritem (înroșirea feței), greață, vărsături și diaree.

- Tratament

Nu se cunoaște un antidot specific. Se recomandă întreruperea ședinței de inhalare, monitorizare și aplicarea măsurilor terapeutice simptomatice.

### 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

#### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Inhibitori ai agregării plachetare cu excepția heparinei, codul ATC: B01AC11

Acest medicament a fost autorizat în “Condiții excepționale”.

Aceasta înseamnă că datorită rarității bolii nu a fost posibilă obținerea informațiilor complete privind acest medicament.

Agencia Europeană a Medicamentului (EMA) va revizui în fiecare an orice informații noi disponibile și acest RCP va fi actualizat, după cum va fi necesar.

Iloprost, substanța activă din Ventavis, este un analog sintetic al prostacilinei. *In vitro* s-au observat următoarele efecte farmacologice:

- Inhibarea agregării plachetare, a aderenței plachetare și a reacției de eliberare.
- Dilatarea arteriolelor și a venulelor
- Creșterea densității capilare și reducerea hiperpermeabilității vasculare produsă de mediatori cum sunt serotonina și histamina la nivelul microcirculației.
- Stimularea potențialului fibrinolic endogen

Efectele farmacologice după inhalarea de Ventavis sunt:

Vasodilatația directă a patului arterial pulmonar cu o ameliorare ulterioară semnificativă a presiunii arteriale pulmonare, a rezistenței vasculare pulmonare și a debitului cardiac, precum și a saturației venoase mixte de oxigen.

Nu sunt disponibile date ale studiilor clinice care să compare, prin observații directe asupra pacienților, răspunsul hemodinamic acut după administrarea intravenoasă de iloprost față de administrarea de iloprost pe cale inhalatorie. Datele hemodinamice constatate sugerează un răspuns acut cu efect preferențial al terapiei inhalatorii asupra vaselor pulmonare. Efectul vasodilatator pulmonar al fiecărei doze inhalatorii se stabilizează în una până la maxim două ore.

Cu toate acestea, se consideră că valoarea predictivă a acestor date hemodinamice acute este limitată, întrucât răspunsul acut nu se asociază în toate cazurile cu un beneficiu pe termen lung al tratamentului cu iloprost sub formă inhalatorie.

- *Eficacitatea la pacienții adulți cu hipertensiune pulmonară*

S-a efectuat un studiu clinic de fază III, randomizat, dublu-orb, multicentric, placebo-controlat (studiul RRA02997) la 203 pacienți adulți (iloprost sub formă inhalatorie: N=101; placebo n=102) cu hipertensiune pulmonară stabilă. Iloprost sub formă inhalatorie (sau placebo) a fost adăugat în terapia curentă a pacienților, care putea cuprinde o asocieră de anticoagulante, vasodilatatoare (de exemplu, blocante ale canalelor de calciu), diuretice, oxigen și digitalice, dar nu PGI2 (prostaciclina sau analogii săi). Dintre pacienții incluși în studiu, 108 aveau un diagnostic de hipertensiune pulmonară primară, 95 aveau un diagnostic de hipertensiune pulmonară secundară dintre care 56 în asocieră cu o boală tromboembolică cronică, 34 cu o afecțiune a țesutului conjunctiv (incluzând CREST și sclerodermie) iar 4 cazuri au fost considerate a fi corelate cu administrarea de medicamente anorexigene. Valorile inițiale ale testului la mers timp de 6 minute au reflectat o limitare moderată a exercițiului: în grupul cu iloprost, media a fost de 332 de metri (valoare mediană: 340 de metri) iar în grupul placebo media a fost de 315 metri (valoare mediană: 321 de metri). În grupul tratat cu iloprost, doza mediană zilnică inhalată a fost de 30 micrograme (cu limite între 12,5 până la 45 micrograme pe zi). Obiectivul primar de eficacitate stabilit pentru acest studiu a fost un criteriu de răspuns combinat care a constat în ameliorarea capacității de exercițiu fizic (testul la mers timp de 6 minute) la 12 săptămâni cu cel puțin 10% față de valoarea inițială și ameliorarea cu cel puțin o clasă NYHA la 12 săptămâni față de valoarea de inițială și nici o agravare a hipertensiunii pulmonare sau deces la orice moment de timp înainte de 12 săptămâni. Procentul pacienților care au răspuns la iloprost a fost de 16,8% (17/101) în timp ce procentul celor care au răspuns la placebo a fost 4,9% (5/102) (p=0,007).

În grupul cu iloprost, modificarea medie față de valoarea inițială după 12 săptămâni de tratament, la parcurgerea unei distanțe timp de 6 minute a fost o creștere de 22 de metri (-3,3 metri în grupul placebo, nicio valoare imputabilă decesului sau absenței de date).

În grupul cu iloprost, clasa NYHA a prezentat îmbunătățiri la 26% dintre pacienți (placebo: 15%) (p = 0,032), a rămas nemodificată la 67,7% dintre pacienți (placebo: 76%) și a prezentat agravări la 6,3% dintre pacienți (placebo: 9%). Parametrii hemodinamici invazivi au fost stabiliți la momentul inițial și după 12 săptămâni de tratament.

O analiză pe subgrupuri a demonstrat că, în subgrupul de pacienți cu hipertensiune pulmonară secundară, nu a existat nici un efect al tratamentului comparativ cu placebo, la testul la mers timp de 6 minute. S-a observat o creștere medie de 44,7 metri față de valoarea medie inițială de 329 de metri, la testul la mers timp de 6 minute, în subgrupul de 49 de pacienți cu hipertensiune pulmonară primară care au primit tratament cu iloprost sub formă inhalatorie, timp de 12 săptămâni (46 de pacienți în grupul placebo) față de o modificare de -7,4 metri față de valoarea medie inițială de 324 metri în grupul placebo (nicio dată imputabilă unor cauze cum sunt decesul sau absența de date).

Nu s-au efectuat studii cu Ventavis la copii cu hipertensiune pulmonară.

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

- Absorbție

După administrarea de iloprost pe cale inhalatorie la pacienții cu hipertensiune pulmonară (doza de iloprost la piesa bucală: 5 micrograme), s-au observat concentrații plasmatice maxime de 100 pînă la 200 picograme/ml, la sfârșitul ședinței inhalatorii. Aceste valori se reduc cu timpi de înjumătățire cuprinși aproximativ între 5 și 25 de minute. În intervalul de timp de 30 de minute până la 1 oră de la terminarea inhalării, iloprost nu este detectabil în compartimentul central (limită de determinare de 25 picograme/ml).

- Distribuție

Nu s-au efectuat studii după administrarea inhalatorie.

După perfuzia intravenoasă, volumul aparent de distribuție la starea de echilibru a fost de 0,6 până la 0,8 l/kg la subiecții sănătoși. Legarea totală a iloprost de proteinele plasmatică este independentă de concentrație pentru valori cuprinse între 30 și 3000 de picograme/ml și se ridică la aproximativ 60%, din care 75% se datorează legării de albumină.

- Metabolizare

Nu s-au efectuat studii după administrarea inhalatorie.

Iloprost este intens metabolizat în principal pe calea  $\beta$ -oxidării catenei laterale carboxilice. Substanța nu se elimină sub formă nemodificată. Principalul metabolit este tetranor-iloprost, care se găsește în urină sub formă liberă și sub formă conjugată de 4 diastereoizomeri. Experimentele efectuate la animale au demonstrat că tetranor-iloprost este inactiv din punct de vedere farmacologic. Rezultatele studiilor *in vitro* au arătat că metabolizarea dependentă de CYP 450 are un rol minor în biotransformarea iloprost. Studiile ulterioare *in vitro* sugerează că metabolizarea medicamentului iloprost în plămâni este similară atât după administrarea intravenoasă cât și după administrarea inhalatorie.

- Eliminare

Nu s-au efectuat studii după administrarea inhalatorie.

La subiecții cu funcție renală și hepatică normală, după perfuzia intravenoasă, iloprost se caracterizează în majoritatea cazurilor printr-un profil farmacocinetic în două faze, cu timpi de înjumătățire plasmatică prin eliminare de 3 până la 5 minute și respectiv de 15 până la 30 de minute.

La subiecții sănătoși, s-a realizat un studiu de echilibru de masă utilizând  $^3\text{H}$ -iloprost. După perfuzia intravenoasă, recuperarea radioactivității totale este de 81% iar recuperarea în urină și materii fecale este de 68% și respectiv 12%. Metaboliții sunt eliminați din plasmă și urină în 2 faze, pentru care s-au calculat timpi de înjumătățire plasmatică prin eliminare de 2 și 5 ore (plasmă) și 2 și 18 ore (urină).

- Proprietăți farmacocinetice după utilizare cu nebulizatoare diferite

Într-un studiu randomizat, încrucișat, efectuat la 20 bărbați adulți sănătoși, s-au investigat proprietățile farmacocinetice după administrarea de Ventavis (iloprost 5 mcg) prin intermediul I-Neb AAD comparativ cu ProDose (disc de 5 mcg).

S-au obținut valori mai mari ale concentrației serice maxime ( $C_{\text{max}}$ ) și expunerii sistemice (ASC (0-tultim)) și un timp mai mic de atingere a concentrației serice maxime ( $t_{\text{max}}$ ) după administrarea Ventavis pe cale inhalatorie prin intermediul nebulizatorului I-Neb AAD comparativ cu ProDose. Rezultatele farmacocinetice reflectă caracteristici *in vitro* ușor diferite ale acestor nebulizatoare (vezi pct. 4.2).

### **Parametrii farmacocinetici ai iloprost după administrarea pe cale inhalatorie a 5 mcg iloprost, prin intermediul I-Neb AAD comparativ cu ProDose**

	<b>Cmax (pg/ml)</b> media geometrică (CV%)	<b>Tmax (ore),</b> mediană (interval de valori)	<b>ASC(0-tultim) (pg·oră/ml)</b> media geometrică (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%)

ASC (0- tultim) = Aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp, de la punctul de date 0 ore până la ultima concentrație serică măsurabilă

CV = coeficient de variație

- Caracteristici la pacienții cu

#### Disfuncție renală:

Într-un studiu cu perfuzie intravenoasă cu iloprost, pacienții cu insuficiență renală în stadiul final, supuși tratamentului de dializă intermitentă, au prezentat un clearance semnificativ mai redus (CL mediu =  $5 \pm 2$  ml/minut și kg) decât cel observat la pacienții cu insuficiență renală care nu au fost supuși tratamentului de dializă intermitentă (CL mediu =  $18 \pm 2$  ml/minut și kg).

#### Disfuncție hepatică:

Deoarece iloprost este metabolizat extensiv de către ficat, concentrațiile plasmatice ale substanței active sunt influențate de modificările funcției hepatice. Într-un studiu cu administrare pe cale intravenoasă, s-au obținut date de la 8 pacienți cu diagnosticul de ciroză hepatică. Clearance-ul mediu al iloprost este estimat a fi de 10 ml/minut și kg.

#### Vârstă și sex:

Vârsta și sexul nu au relevanță clinică asupra farmacocineticii medicamentului iloprost.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

- Toxicitate sistemică

În studiile de toxicitate acută, dozele unice de iloprost administrate pe cale intravenoasă și orală au determinat simptome severe de intoxicație și deces (i.v.) la doze de aproximativ două ori mai mari decât doza terapeutică intravenoasă. Având în vedere potența farmacologică crescută a iloprost și dozele absolute necesare în scop terapeutic, rezultatele obținute din studiile de toxicitate acută nu indică un risc de reacții adverse acute la om. Așa cum era de așteptat la o prostacilină, iloprost a determinat efecte hemodinamice (vasodilatație, eritem, hipotensiune arterială, inhibarea funcției plachetare, dificultăți respiratorii) și semne generale de intoxicație, cum sunt apatie, tulburări de mers și modificări posturale.

Perfuzia intravenoasă/subcutanată de iloprost, timp de cel mult 26 de săptămâni, la rozătoare și non-rozătoare, în doze care depășeau de 14 până la 47 de ori (conform concentrațiilor plasmatice) expunerea terapeutică la om, nu a determinat nici un tip de toxicitate organică. Au fost observate numai efecte farmacologice previzibile, cum sunt hipotensiune arterială, eritem, dispnee și creșterea motilității intestinale.

Pe baza valorilor Cmax la șobolani, în aceste studii cu administrare parenterală, expunerea sistemică a fost de aproximativ 3,5 ori mai mari decât expunerea maximă care a putut fi realizată prin inhalare. Doza maximă care a putut fi realizată, corespunzând la 48,7 micrograme/kg și zi a reprezentat “valoarea fără nici un efect advers observabil”, estimat pe baza studiilor de toxicitate cu administrare

pe cale inhalatorie la șobolani, timp de cel mult 26 de săptămâni. După inhalare, expunerea sistemică bazată pe valori ale ASC la șobolani a depășit de aproximativ 13 ori, expunerea terapeutică corespunzătoare la subiecții umani.

- Potențialul genotoxic și carcinogen

Iloprost nu prezintă acțiune genică mutagenă *in vitro*, la celulele bacteriene și de mamifer și nu este clastogenic în limfocitele umane până la concentrații citotoxice și nici în testul micronucleilor *in vivo*.

Potențialul carcinogen al iloprost nu s-a demonstrat în studiile privind potențialul de producere a tumorilor la șobolani și șoareci.

- Toxicitatea asupra funcției de reproducere

În studiile de embrio-și fetotoxicitate la șobolani, administrarea intravenoasă continuă de iloprost a determinat numai anomalii la nivelul falangelor membrelor anterioare la unii feți/pui nou-născuți, efectul nefiind dependent de doză.

Aceste alterări nu sunt considerate adevărate efecte teratogene, dar cel mai probabil sunt corelate cu întârzierea creșterii produsă de iloprost în ultimele faze ale organogenezei, datorită alterărilor hemodinamice ale unității fetoplacentare. În studii similare de embriotoxicitate la iepuri și la maimuțe, nu au fost observate aceste anomalii ale falangelor sau alte anomalii structurale macroscopice la feți/la pui nou-născuți, până la doza maximă testată.

La șobolani s-au observat cantități foarte mici de iloprost care s-au eliminat în laptele matern.

- Tolerabilitate locală, sensibilizare de contact și potențial antigen

În studiile realizate la șobolani, administrarea de iloprost pe cale inhalatorie la o concentrație de 20 micrograme/ml, timp de cel mult 26 de săptămâni, nu a determinat nici un efect iritativ local la nivelul căilor respiratorii superioare și inferioare.

Un studiu de sensibilizare cutanată (test de maximizare) și un studiu de antigenitate efectuat la cobai, nu au evidențiat nici un potențial de sensibilizare.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Trometamol  
Etanol 96 %  
Clorură de sodiu  
Acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului)  
Apă pentru preparate injectabile

### **6.2 Incompatibilități**

În absența studiilor privind compatibilitatea, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

2 ani.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Fiole de 1 ml, din sticlă incoloră de tipul I, codificate circular cu două inele colorate (alb-galben), a 1 ml de soluție de inhalat prin nebulizator.

Fiole de 3 ml, din sticlă incoloră de tipul I, codificate circular cu două inele colorate (alb-roz) a 2 ml de soluție de inhalat prin nebulizator.

### 1 ml de soluție de inhalat prin nebulizator:

Cutii cu 30 sau 168 de fiole.

### 2 ml de soluție de inhalat prin nebulizator:

Cutii cu 30, 90,100 sau 300 de fiole.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Pentru fiecare ședință inhalatorie, conținutul unei fiole deschise de Ventavis trebuie să fie transferat în camera de inhalare a nebulizatorului, imediat înaintea utilizării.

După fiecare ședință de inhalare, orice soluție rămasă în nebulizator trebuie să fie eliminată. Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Bayer Schering Pharma AG  
D-13342 Berlin  
Germania

## **8. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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 PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRI AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 16 Septembrie 2003  
Data reînnoirii autorizației: 16 Septembrie 2008

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA): <http://www.ema.europa.eu> .

## **ANEXA II**

- A. DEȚINĂTORII AUTORIZAȚIEI DE FABRICAȚIE  
RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚIILE EMITERII AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- C. OBLIGAȚIILE SPECIFICE CARE TREBUIE ÎNDEPLINITE DE CĂTRE  
DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

**A. DEȚINĂTORII AUTORIZAȚIEI DE FABRICAȚIE RESPONSABILII  
PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa producătorilor responsabili pentru eliberarea seriei

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

**B. CONDIȚIILE EMITERII AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

• **CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA IMPUSE  
DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Medicament cu eliberare pe bază de prescripție medicală restrictivă (Vezi Anexa I: Rezumatul  
Caracteristicilor Produsului, pct. 4.2)

• **CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA SIGURANȚA ȘI  
EFICACITATEA UTILIZĂRII MEDICAMENTULUI**

Nu este cazul.

• **ALTE CONDIȚII**

Deținătorul Autorizației de Punere pe Piață va depune anual un RPAS, cu excepția cazului în care CHMP va avea alte cerințe.

**C. OBLIGAȚIILE SPECIFICE CARE TREBUIE ÎNDEPLINITE DE CĂTRE  
DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Deținătorul autorizației de punere pe piață trebuie să finalizeze următorul program de studii în intervalul de timp specificat; rezultatele acestuia vor reprezenta baza reevaluării anuale a raportului beneficiu/risc.

Aspecte clinice:

În iulie 2004, CHMP și DAPP au stabilit un protocol privind un studiu observațional 308120, pentru obținerea de date privind siguranța și eficacitatea pe termen lung, în cazul medicamentului Ventavis (iloprost). Primul pacient va fi inclus în studiu cel mai târziu în Aprilie 2005. Rapoartele privind evoluția studiului vor fi furnizate odată cu rapoartele periodice actualizate de siguranță (Periodic Safety Update Report, PSURs). Un raport final privind studiul va fi prezentat în cel mult 6 luni de la definitivarea studiului; raportul va fi înaintat pentru evaluarea de către CHMP, data estimativă ultimul trimestru al anului 2012.

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

## **A. ETICHETAREA**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**(AMBALAJ CU 30 DE FIOLE ÎNTR-O CUTIE DE CARTON CU 90 (3 X 30) DE FIOLE A 2 ML)**

**(AMBALAJ CU 30 DE FIOLE ÎNTR-O CUTIE DE CARTON CU 300 (10 X 30) DE FIOLE A 2 ML)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Ventavis 10 micrograme/ml, Soluție de inhalat prin nebulizator  
Iloprost

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare fiolă a 2 ml conține iloprost 20 micrograme (sub formă de iloprost trometamol)

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Excipienți:  
Trometamol, etanol 96 %, clorură de sodiu, acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului), apă pentru preparate injectabile.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Soluție de inhalat prin nebulizator.  
30 de fiole a 2 ml.

**Parte dintr-o cutie care conține 90 de fiole a 2 ml. Ambalajele unice nu se pot vinde separat.**

**Parte dintr-o cutie care conține 300 de fiole a 2 ml. Ambalajele unice nu se pot vinde separat.**

**5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Inhalatorie.  
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR**

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP {LL/AAAA}

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Bayer Schering Pharma AG  
D-13342 Berlin  
Germania

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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. SERIA DE FABRICAȚIE**

Serie {numărul}

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Ventavis 2 ml

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR  
(CUTIE DE CARTON/  
30 DE FIOLE A 2 ML  
90 DE FIOLE A 2 ML  
90 (3 x 30) DE FIOLE A 2 ML  
100 DE FIOLE A 2 ML  
300 DE FIOLE A 2 ML  
300 (10 x 30) DE FIOLE A 2 ML)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Ventavis 10 micrograme/ml, Soluție de inhalat prin nebulizator  
Iloprost

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

1 ml de soluție conține iloprost 10 micrograme (sub formă de iloprost trometamol).  
Fiecare fiolă a 2 ml conține 20 micrograme. iloprost

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Excipienți:  
Trometamol, etanol 96 %, clorură de sodiu, acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului), apă pentru  
preparate injectabile.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Soluție de inhalat prin nebulizator.  
30 de fiole a 2 ml.  
90 de fiole a 2 ml.  
90 (3 x 30) de fiole a 2 ml.  
100 de fiole a 2 ml.  
300 de fiole a 2 ml.  
300 (10 x 30) de fiole a 2 ml.

**5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Inhalatorie.  
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE  
PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR**

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE (SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP {LL/AAAA}

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Bayer Schering Pharma AG  
D-13342 Berlin  
Germania

**12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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. SERIA DE FABRICAȚIE**

Serie {numărul}

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Ventavis 2 ml

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**(AMBALAJ CU 42 DE FIOLE ÎNTR-O CUTIE DE CARTON CU 168 (4 X 42) DE FIOLE A 1 ML)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Ventavis 10 micrograme/ml, Soluție de inhalat prin nebulizator  
Iloprost

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare fiolă a 1 ml conține iloprost 10 micrograme (sub formă de iloprost trometamol)

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Excipienți:  
Trometamol, etanol 96 %, clorură de sodiu, acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului), apă pentru preparate injectabile.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Soluție de inhalat prin nebulizator.  
42 de fiole a 1 ml.  
**Parte dintr-o cutie care conține 168 de fiole a 1 ml. Ambalajele unice nu se pot vinde separat.**

**5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Inhalatorie.  
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR**

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP {LL/AAAA}

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Bayer Schering Pharma AG  
D-13342 Berlin  
Germania

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/03/255/005

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Serie {numărul}

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Ventavis 1 ml

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**(CUTIE DE CARTON /  
30 DE FIOLE A 1 ML  
168 DE FIOLE A 1 ML)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Ventavis 10 micrograme/ml, Soluție de inhalat prin nebulizator  
Iloprost

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare fiolă a 1 ml conține iloprost 10 micrograme (sub formă de iloprost trometamol)

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Excipienți:  
Trometamol, etanol 96 %, clorură de sodiu, acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului), apă pentru  
preparate injectabile

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Soluție de inhalat prin nebulizator.  
30 de fiole a 1 ml.  
168 de fiole a 1 ml.

**5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Inhalatorie.  
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR**

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP {LL/AAAA}

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE****10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR**

**NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Bayer Schering Pharma AG  
D-13342 Berlin  
Germania

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/03/255/004 [ 30 x 1 ml]  
EU/1/03/255/005 [168 x 1 ml]

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Serie {numărul}

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

Pentru administrare cu nebulizatorul I-Neb.

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Ventavis 1 ml

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**(FIOLE A 2 ML)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Ventavis 10 micrograme/ml, Soluție de inhalat prin nebulizator  
Iloprost  
Inhalatorie

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP {LL/AAAA}

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Serie {numărul}

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

2 ml

**6. ALTE INFORMAȚII**

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**(FIOLE A 1 ML)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Ventavis 10 micrograme/ml, Soluție de inhalat prin nebulizator  
Iloprost  
Inhalatorie

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP {LL/AAAA}

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Serie {numărul}

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

1 ml

**6. ALTE INFORMAȚII**

## **B. PROSPECTUL**

## PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

### Ventavis 10 micrograme/ml soluție de inhalat prin nebulizator

Iloprost

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași simptome cu ale dumneavoastră.
- Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

#### **În acest prospect găsiți:**

1. **Ce este Ventavis și pentru ce se utilizează**
2. **Înainte să utilizați Ventavis**
3. **Cum să utilizați Ventavis**
4. **Reacții adverse posibile**
5. **Cum se păstrează Ventavis**
6. **Informații suplimentare**

#### **1. CE ESTE VENTAVIS ȘI PENTRU CE SE UTILIZEAZĂ**

##### **Ce este Ventavis:**

Ventavis este o soluție de inhalat prin nebulizator. Soluția este transformată în vapori de aerosol cu ajutorul unui dispozitiv special numit nebulizator sau aparat de aerosoli. Inspirând acești vapori, Ventavis ajunge în plămâni, unde poate acționa cu eficacitate maximă la nivelul arterei situate între inimă și plămâni.

##### **Cum acționează Ventavis:**

Ventavis are acțiune similară unei substanțe naturale din organism, numită prostaciclina. Ventavis și prostaciclina inhibă blocarea sau îngustarea nedorită a vaselor de sânge și permit astfel ca o cantitate mai mare de sânge să circule prin artere.

##### **Pentru ce se utilizează Ventavis:**

Ventavis este utilizat în tratamentul hipertensiunii pulmonare primare (HPP) de grad moderat. Aceasta este o afecțiune în care presiunea sanguină este prea mare în vasele care transportă sângele de la inimă la plămâni.

Ventavis determină scăderea tensiunii arteriale la nivelul arterei pulmonare, ameliorând fluxul de sânge. Aceasta înseamnă că inima face mai puțin efort. Ameliorarea fluxului sanguin favorizează aportul de oxigen în organism și reduce efortul inimii, astfel încât aceasta poate să funcționeze mai eficient.

## 2. ÎNAINTE SĂ UTILIZAȚI VENTAVIS

### Nu utilizați Ventavis

Dacă credeți că vă aflați în una dintre următoarele situații, **vă rugăm să îi spuneți medicului dumneavoastră:**

- **Dacă sunteți alergic (hipersensibil)** la iloprost sau la oricare dintre celelalte componente ale Ventavis.
- **Dacă aveți risc de sângerare** - de exemplu, ulcere gastrice sau duodenale (prima parte a intestinului subțire) active, leziuni sau hemoragii intracraniene
- **Dacă afecțiunea dumneavoastră se datorează mai degrabă blocării sau îngustării unei vene (ocluzie venoasă).**
- **Dacă în ultimele 3 luni ați avut un accident vascular cerebral** sau orice alt eveniment care a dus la reducerea circulației sângelui la nivelul creierului (de exemplu: *atac ischemic tranzitoriu*)
- **Dacă aveți probleme cardiace**, cum ar fi:
  - un atac de cord în ultimele șase luni
  - modificări severe ale frecvenței cardiace
  - un aport insuficient de sânge către mușchii inimii (*boală coronariană sau angină instabilă*).  
Simptomele pot fi dureri în piept
  - o inimă slăbită (insuficiență cardiacă decompensată) care nu se află sub observație medicală strictă
  - un defect al valvelor cardiace care determină o tulburare în funcționarea inimii (nu este asociată cu hipertensiunea pulmonară).
- **Dacă sunteți gravidă sau alăptați** (vezi pct. 2., Aveți grijă deosebită când utilizați Ventavis).

### Aveți grijă deosebită când utilizați Ventavis:

- **Dacă aveți infecții pulmonare, astm bronșic sever** sau alte boli pulmonare. Inhalarea Ventavis poate determina dificultăți respiratorii.
- **Dacă tensiunea dumneavoastră arterială este prea mică** (sub 85 mm Hg), nu trebuie să începeți tratamentul cu Ventavis.

În unele cazuri veți avea nevoie de un control medical special:

- În general, **trebuie să fiți foarte atent și să evitați pierderile de cunoștință** sau alte efecte ale tensiunii arteriale reduse, de exemplu amețelile:
  - Ridicați-vă lent de pe un scaun sau din pat. În acest mod, corpul dumneavoastră se va obișnui cu schimbarea poziției și a presiunii sanguine
  - Dacă aveți tendința să leșinați când vă dați jos din pat, ar putea fi util să luați prima doză zilnică în timp ce sunteți încă întins în pat.
  - Evitați orice efort în exces, de exemplu exercițiul fizic; ar putea fi util să inhalați Ventavis înaintea unui asemenea exercițiu fizic
  - Dacă este posibil, este bine să aveți aproape o persoană din anturaj. Spuneți acestei persoane **să cheme un medic în cazul în care vă pierdeți cunoștința**. Medicul vă va da sfaturile necesare în legătură cu ceea ce trebuie făcut și eventual va prescrie un tratament
  - Dacă se agravează episoadele de leșin datorate bolii de bază, adresați-vă medicului dumneavoastră. Medicul dumneavoastră ar putea lua în considerare, posibilitatea schimbării tratamentului.
- Spuneți-i medicului dumneavoastră **dacă aveți inima slăbită cum ar fi insuficiența cardiacă dreaptă și aveți impresia că boala dumneavoastră se înrăutățește**. Simptomele pot fi: umflarea picioarelor și a gleznelor, scurtarea respirației, palpitații, urinare mai frecventă în timpul nopții. Medicul dumneavoastră va lua în considerare schimbarea tratamentului dumneavoastră.
- **Dacă aveți dificultăți în respirație, tușiți cu sânge, transpirați excesiv, acestea ar putea fi semne de edem pulmonar**. Opreți utilizarea Ventavis și spuneți-i imediat medicului dumneavoastră. Medicul dumneavoastră va căuta cauza și va lua măsurile necesare.

- **Dacă aveți probleme cu ficatul**, s-ar putea să vi se prescrie o doză mai mică de Ventavis decât în cazul altor pacienți
- **Dacă aveți probleme renale severe care necesită dializă**, adresați-vă medicului dumneavoastră

**Dacă aveți mai puțin de 18 ani**, vă rugăm spuneți vârsta dumneavoastră medicului dumneavoastră. Ventavis nu a fost încă testat la copii și adolescenți.

#### Utilizarea altor medicamente

**Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului** dacă luați ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală.

Ventavis și anumite alte medicamente pot să se influențeze reciproc în acțiunea lor la nivelul organismului dumneavoastră. Aveți deosebită grijă să menționați îndeosebi:

- **Medicamente utilizate în tratamentul hipertensiunii arteriale sau bolilor de inimă**
- **Medicamente care inhibă coagularea sângelui** (printre acestea, acidul acetilsalicilic, o substanță prezentă în multe medicamente care reduc febra și ameliorează durerea, dar și altele)

Medicul dumneavoastră sau farmacistul au mai multe informații despre medicamentele cu care este necesar să fiți atent sau care trebuie evitate când se utilizează Ventavis, de aceea este necesar să le spuneți întotdeauna când luați alte medicamente.

#### Sarcina:

- **Dacă sunteți gravidă, sau credeți că ați putea fi**, spuneți imediat medicului dumneavoastră. Ventavis nu trebuie utilizat la femeile gravide (vezi pct. 2. Nu utilizați Ventavis)
- **Dacă există probabilitatea să rămâneți gravidă**, utilizați metode contraceptive sigure din momentul în care începeți tratamentul și pe toată durata tratamentului (adresați-vă medicului dumneavoastră).

#### Alăptarea:

Întrerupeți alăptarea la sân din momentul în care ați început tratamentul cu Ventavis. Ventavis nu trebuie administrat la femeile care alăptează la sân, deoarece nu se cunoaște dacă substanța activă este eliminată în laptele matern.

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua orice medicament.

#### Nou-născuții, sugarii și femeile gravide nu trebuie expuși la Ventavis în încăperi închise.

Aceste persoane nu trebuie să stea într-o încăpere închisă, unde Ventavis este administrat unui pacient.

#### Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor:

Ventavis reduce tensiunea arterială și poate determina amețeli sau tulburări de atenție la unele persoane. Nu conduceți vehicule și nu folosiți unelte sau utilaje dacă simțiți aceste efecte ale tensiunii arteriale scăzute.

#### Informații importante privind unele componente ale Ventavis:

Acest medicament conține o cantitate mică (mai puțin de 100 mg pe doză) de alcool etilic.

### 3. CUM SĂ UTILIZAȚI VENTAVIS

#### Cum să utilizați Ventavis:

**Luăți întotdeauna Ventavis exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Soluția pentru nebulizare Ventavis este inhalată** prin intermediul nebulizatorilor (aparaturilor de aerosoli) prescriși de către medicul dumneavoastră (de tipul sistemului HaloLite, Prodose, Venta-Neb sau I-Neb AAD). Nebulizatorul transformă soluția de Ventavis în vapori pe care dumneavoastră îi inspirați pe gură.

Respectați cu atenție orice alte instrucțiuni prevăzute în prospectul nebulizatorului. Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

**Soluția de Ventavis rămasă** după o ședință de inhalare trebuie să aruncată.

#### **Cât Ventavis trebuie să inhalați:**

Doza de Ventavis adecvată în cazul dumneavoastră depinde de afecțiunea proprie și va fi stabilită de către medic.

**Majoritatea pacienților au între 6 și 9 ședințe inhalatorii** în timpul unei zile. De obicei, durata unei ședințe de inhalare este cuprinsă între 4 până la 10 minute, în funcție de doza prescrisă. Dacă aveți probleme cu ficatul, medicul dumneavoastră vă va administra Ventavis treptat și probabil vă va prescrie mai puține inhalatii zilnice. În cazul unor probleme renale severe care necesită dializă, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Dacă aveți impresia că efectul soluției de Ventavis este prea puternic sau prea slab, **adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.**

#### **Pentru sistemele HaloLite și ProDose:**

**Imediat înainte de a începe să inhalați**, deschideți o fiolă de sticlă a 2 ml de soluție, care prezintă două inele colorate (alb-roz) și transferați întregul conținut în camera de inhalare a nebulizatorului. Trebuie să efectuați un ciclu dublu de inhalare în cazul în care este necesară o doză mai mare (5 micrograme) și un singur ciclu pentru o doză redusă (2,5 micrograme). Indiferent de doza necesară, volumul de umplere trebuie să fie întotdeauna cel din fiola de sticlă.

Timul de inhalare depinde de capacitatea dumneavoastră respiratorie.

<b>Dispozitiv</b>	<b>Doza de iloprost la piesa bucală</b>	<b>Timul de inhalare estimat (frecvența de 15 respirații pe minut)</b>
HaloLite	2,5 micrograme	4 până la 5 min
	5 micrograme	8 până la 10 min
Prodose	2,5 micrograme	4 până la 5 min
	5 micrograme	8 până la 10 min

#### **Pentru sistemul Venta-Neb:**

**Imediat înainte de a începe să inhalați**, deschideți o fiolă de sticlă a 2 ml de soluție, care prezintă două inele colorate (alb-roz) și transferați întregul conținut în camera de inhalare a nebulizatorului.

Pot fi efectuate două programe:

Medicul dumneavoastră va adapta Venta-Neb la programul de care dumneavoastră aveți nevoie pentru doza care v-a fost prescrisă.

P1 Programul 1: 5,0 micrograme de substanță activă la piesa bucală, pentru 25 de cicluri de inhalare.

P2 Programul 2: 2,5 micrograme de substanță activă la piesa bucală, pentru 10 de cicluri de inhalare.

În vederea obținerii unei dimensiuni optime a picăturii pentru administrarea de Ventavis, trebuie să utilizați ecranul de deviere de culoare verde.

Dispozitiv	Doza de iloprost la piesa bucală	Timpul de inhalare estimat
Venta-Neb	2,5 micrograme	4 min
	5 micrograme	8 min

**Pentru sistemul I-Neb AAD:**

**Imediat înainte de a începe să inhalați**, deschideți o fiolă de sticlă a 1 ml de soluție, care prezintă trei două colorate (alb-galben) și transferați întregul conținut în camera de inhalare a nebulizatorului.

Doza pre-stabilită furnizată prin sistemul I-Neb AAD este controlată prin intermediul camerei de inhalare în asociere cu discul de control. Există două camere de inhalare de culori diferite. Pentru fiecare cameră, există un disc de control corespunzător, colorat în mod specific:

Pentru doza de 2,5 micrograme, camera de inhalare (350 microlitri) cu dispozitiv de închidere de culoare roșie este utilizat împreună cu discul de control de culoare roșie.

Pentru doza de 5 micrograme, camera de inhalare (650 microlitri) cu dispozitiv de închidere de culoare violet este utilizat împreună cu discul de control de culoare violet.

Trebuie să fiți atent și să vă asigurați că utilizați recipientul de tratament cu dispozitiv de închidere de culoare roșie pentru doza de 2,5 micrograme sau recipientul de tratament cu dispozitiv de închidere de culoare violet pentru doza de 5 micrograme.

De asemenea, trebuie să vă asigurați că dispozitivul de închidere al recipientului de tratament are aceeași culoare cu discul de control, pentru a primi doza prescrisă.

Dispozitiv	Doza de iloprost la piesa bucală	Timpul de inhalare estimat
I-Neb AAD	2,5 micrograme	3,2 min
	5 micrograme	6,5 min

Pentru instrucțiuni detaliate vă rugăm să citiți manualul de instrucțiuni al dispozitivului de nebulizare sau să vă adresați medicului dumneavoastră.

**Cereți medicului dumneavoastră să vă asigure asistență până când vă familiarizați cu utilizarea nebulizatorului.** Nu trebuie să schimbați nebulizatorul fără să vă adresați medicului dumneavoastră curant.

**Precauții:**

**Evitați contactul soluției de Ventavis cu pielea sau cu ochii.** În cazul în care se întâmplă să vină în contact cu soluția de Ventavis, clătiți-vă imediat pielea sau ochii. Nu beți soluția de Ventavis. În cazul ingestiei accidentale, beți multă apă și adresați-vă unui medic. Ingestia de Ventavis ar putea determina un supradozaj temporar – vezi „**Dacă utilizați mai mult decât trebuie din Ventavis**”

**Dacă utilizați mai mult decât trebuie din Ventavis:**

Dacă utilizați mai mult decât trebuie din Ventavis, aceasta poate provoca o scădere accentuată a tensiunii arteriale, cu simptome precum amețeli sau leșin. Puteți prezenta de asemenea dureri de cap, înroșirea feței (*eritem*), stare de rău (*greață*), vărsături sau diaree. În acest caz:

Opriți ședința de inhalare

Contactați medicul dumneavoastră

**De asemenea, vezi paragraful 2, Aveți grijă deosebită când utilizați Ventavis, pentru măsurile pe care trebuie să le luați în cazul scăderii tensiunii arteriale sau în cazul episoadelor de pierdere a cunoștinței.**

### **Dacă uitați să luați o doză:**

Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată. Vă rugăm să vă adresați medicului dumneavoastră care vă va spune ce trebuie să faceți.

### **Dacă încetați să luați Ventavis**

Dacă încetați sau doriți să încetați tratamentul, trebuie să discutați mai întâi cu medicul dumneavoastră.

#### **Aerisirea camerei:**

Asigurați-vă că ventilați sau aerisiți camera în care ați urmat tratamentul cu Ventavis. Alte persoane se pot expune accidental la Ventavis prin intermediul aerului din încăperea. În mod particular, nou-născuții, sugarii și femeile gravide nu trebuie să fie expuși la Ventavis.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest produs, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

## **4. REACȚII ADVERSE POSIBILE**

Ca toate medicamentele, Ventavis poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. În continuare, prezentăm o listă cu posibilele reacții adverse în funcție de frecvență.

Foarte frecvente: afectează mai mult de 1 persoană din 10.

Frecvente: afectează de la 1 la 10 persoane din 100.

### **• Reacții adverse foarte frecvente**

- Lărgirea vaselor de sânge (*vasodilatație*). Simptomele pot fi eritemul sau înroșirea feței.
- Intensificarea tusei
- Tensiune arterială scăzută (hipotensiune arterială).

Umflarea, în special a gleznelor și a picioarelor, datorită retenției de fluide (edemul periferic) este un simptom foarte frecvent al afecțiunii în sine, dar poate apare și în timpul terapiei.

### **• Reacții frecvente**

- Dureri de cap
- Dureri maxilare/spasmul mușchilor maxilari (trismus)
- Amețeală, corelată cu scăderea tensiunii arteriale (hipotensiune arterială).
- Leșin (*sincopă*).
- Iritație la nivelul gurii și al limbii
- Durere la înghițire (*durere faringo-laringiană*) și iritație la nivelul gâtului
- Erupție trecătoare pe piele

Leșinul (*sincopa*) este un simptom frecvent al afecțiunii în sine, dar poate apare și în timpul terapiei.

**De asemenea, vezi paragraful 2, Aveți grijă deosebită când utilizați Ventavis, pentru măsurile pe care trebuie să le luați pentru a evita leșinul.**

### **• Reacții adverse cu frecvență necunoscută**

- Hipersensibilitate (de exemplu alergie)
- Modificarea simțului gustului (*disgeuzie*)

- **Alte reacții adverse posibile**

De asemenea, dacă luați medicamente pentru fluidificarea sângelui (*anticoagulante*), este posibil să apară episoade hemoragice minore. În acest caz întrebați medicul dumneavoastră.

La pacienții care utilizează Ventavis s-au raportat vărsături, greață, diaree și dispnee.

De asemenea, după utilizarea Ventavis s-au raportat dificultăți respiratorii și respirație șuierătoare, în special la pacienții cu infecții pulmonare, astm bronșic sever sau alte afecțiuni pulmonare.

- **Reacții adverse la voluntarii sănătoși**

Durere, disconfort toracic (32,5%), dureri în timpul deglutiției (*durere faringo-laringiană, iritația gâtului (22,5%)*) și greață (7,5%) au fost reacțiile adverse care au apărut la voluntarii sănătoși dintr-un studiu special, când ei au primit fix 2,5 micrograme de 6 ori pe zi . Toate aceste reacții adverse nu au fost grave și au avut intensități reduse.

- Dacă vreuna din reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, **vă rugăm să vă adresați medicului dumneavoastră sau farmacistului.**

## 5. CUM SE PĂSTREAZĂ VENTAVIS

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

Nu utilizați Ventavis după data de expirare înscrisă pe ambalaj

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Medicamentele nu trebuie aruncate pe cale apei menajere sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să eliminați medicamentele care nu vă mai sunt necesare. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## 6. INFORMAȚII SUPLIMENTARE

### Ce conține Ventavis:

- **Substanța activă** este iloprost

1 ml soluție conține iloprost 10 micrograme (sub formă de iloprost trometamol).

Fiecare fiolă a 1 ml conține iloprost 10 micrograme

Fiecare fiolă a 2 ml conține iloprost 20 micrograme.

- **Celelalte componente** sunt trometamol, etanol 96%, clorură de sodiu, acid clorhidric pentru ajustarea pH-ului și apă pentru preparate injectabile.

Ventavis este furnizat în fiole incolore (sticlă de tipul I), conținând 1 ml sau 2 ml soluție de inhalat prin nebulizator.

### Cum arată Ventavis și conținutul ambalajului:

Ventavis este o soluție de inhalat prin nebulizator, clară, incoloră .

Ventavis este disponibil în ambalaje care conțin:

- 30, 90, 100 sau 300 fiole cu 2 ml soluție pentru utilizare cu HaloLite, Prodose și Venta-Neb. Fiolele conținând 2 ml soluție prezintă două inele colorate (alb-roz).
- sau 30 sau 168 fiole cu 1 ml soluție pentru utilizare cu nebulizatorul I-Neb. Fiolele conținând 1 ml soluție prezintă două inele colorate (alb-galben).

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

**Deținătorul Autorizației de Punere pe Piață:**

Bayer Schering Pharma AG, D-13342 Berlin, Germania

**Producătorul:**

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

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanții locali ai Deținătorului Autorizației de Punere pe Piață.

**België/Belgique/Belgien**

Bayer SA-NV  
Tél/Tel: +32-(0)2-535 6311

**Luxembourg/Luxemburg**

Bayer SA-NV  
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

**България**

Байер България ЕООД  
тел. +359-(0)2-81 401 01

**Magyarország**

Bayer Hungária KFT  
Tel.: +36-1-487 4100

**Česká republika**

Bayer s.r.o.  
Tel: +420 266 101 111

**Malta.**

Alfred Gera and Sons Ltd.  
Tel: +356-21 44 62 05

**Danmark**

Bayer A/S  
Tlf: +45-45 235 000

**Nederland**

Bayer B.V., Bayer Schering Pharma  
Tel: +31-(0)297-28 06 66

**Deutschland**

Bayer Vital GmbH  
Tel: +49-(0)214-30 513 48

**Norge**

Bayer AS  
Tlf: +47-24 11 18 00

**Eesti**

Bayer OÜ  
Tel: +372-655 85 65

**Österreich**

Bayer Austria Ges.m.b.H.  
Tel: +43-(0)1-711 460

**Ελλάδα**

Bayer Ελλάς ABEE  
Τηλ: +30-210-618 75 00

**Polska**

Bayer Sp. z o.o.  
Tel.: +48-22-572 35 00

**España**

Química Farmacéutica Bayer S.L.  
Tel: +34-93-495 65 00

**Portugal**

Bayer Portugal S.A.  
Tel: +351-21-416 42 00

**France**

Bayer Santé  
Tél.: +33-(0)3-28 16 34 00

**Romania**

SC Bayer SRL  
Tel.: +40-(0)21-528 59 00

**Ireland**

Bayer Limited  
Tel: +353-(0)1-2999 313

**Slovenija**

Bayer d.o.o.  
Tel: +386-(0)1-58 14 400

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354-540 8000

**Slovenská republika**

Bayer, spol. s r.o.  
Tel. +421-(0)2-59 21 31 11

**Italia**

Italfarmaco S.p.A.  
Tel: +39-02-6443 1

**Suomi/Finland**

Bayer Oy, Bayer Schering Pharma  
Puh/Tel: +358-(0)20-78521

**Κύπρος**

NOVAGEM Limited  
Τηλ: +357-22-747 747

**Sverige**

Bayer AB  
Tel: +46-(0)8-580 223 00

**Latvija**

SIA Bayer  
Tel: +371-67 84 55 63

**United Kingdom**

Bayer plc  
Tel: +44-(0)1635-56 30 00

**Lietuva**

UAB Bayer  
Tel. +370-5-233 68 68

**Acest prospect a fost aprobat în**

Acest medicament a fost autorizat în “Condiții excepționale”.

Aceasta înseamnă că datorită rarității bolii nu a fost posibilă obținerea informațiilor complete privind acest medicament.

Agenția Europeană a Medicamentului (EMA) va revizui în fiecare an orice informații noi disponibile și acest prospect va fi actualizat, după cum va fi necesar.

**Următoarele informații sunt destinate numai medicilor și personalului medical:****Instrucțiuni privind utilizarea și manipularea**

Două sisteme de nebulizare cu aer comprimat, HaloLite și Prodose, s-au dovedit a fi nebulizatorii adecvați pentru administrarea de Ventavis. Pentru fiecare ședință inhalatorie, conținutul unei fiole de 2 ml de soluție de inhalat prin nebulizator Ventavis trebuie transferat în camera de inhalare a nebulizatorului, imediat înaintea utilizării. HaloLite și Prodose sunt dispozitive dozimetrice. Ele se opresc în mod automat după eliberarea dozei pre-stabilite. Timpul de inhalare depinde de modul de respirație al pacientului.

Dispozitiv	Doza de iloprost la piesa bucală	Timpul de inhalare estimat (frecvența de 15 respirații pe minut)
HaloLite	2,5 micrograme 5 micrograme	4 până la 5 min 8 până la 10 min
Prodose	2,5 micrograme 5 micrograme	4 până la 5 min 8 până la 10 min

Pentru doza de 5 micrograme de iloprost la piesa bucală, se recomandă să se realizeze două cicluri complete de inhalare cu programul de dozaj pre-stabilit de 2,5 micrograme, prin umplerea cu o fiolă a 2 ml de soluție de inhalat prin nebulizator Ventavis, care prezintă două inele colorate (alb-roz).

Pentru detalii vă rugăm să citiți manualele de instrucțiuni ale nebulizatoarelor HaloLite și Prodose.

VentaNeb, un nebulizator portabil cu ultrasunete, pe bază de baterie, s-a dovedit de asemenea a fi adecvat pentru administrarea de Ventavis. Diametrul masei mediane aerodinamice (DMMA) al picăturii de aerosol a fost de 2,6 micrometri. Pentru fiecare ședință de inhalare, conținutul unei fiole de 2 ml de soluție de inhalat prin nebulizator Ventavis, care prezintă două inele colorate (alb-roz) va fi transferat în camera de inhalare a nebulizatorului, imediat înaintea utilizării.

Se pot efectua două programe:

P1 Programul 1: 5,0 micrograme de substanță activă la piesă bucală, pentru 25 de cicluri de inhalare.

P2 Programul 2: 2,5 micrograme de substanță activă la piesă bucală, pentru 10 de cicluri de inhalare.

Selectarea programului pre-stabilit se realizează de către medic.

Printr-un semnal optic și unul acustic, Venta-Neb anunță pacientul că trebuie să inhaleze. Acest dispozitiv se oprește după administrarea dozei pre-stabilite. În vederea obținerii unei dimensiuni optime a picăturii pentru administrarea de Ventavis, trebuie utilizat ecranul de deviere de culoare verde. Pentru detalii vă rugăm să citiți manualul de instrucțiuni al nebulizatorului Venta-Neb.

<b>Dispozitiv</b>	<b>Doza de iloprost la piesa bucală</b>	<b>Timp de inhalare estimat</b>
VentaNeb	2,5 micrograme 5 micrograme	4 min 8 min

Sistemul I-Neb AAD este un sistem de nebulizare portabil, manual, care utilizează tehnologia vibrațiilor de joasă frecvență. De asemenea, nebulizatorul I-Neb AAD s-a dovedit a fi adecvat pentru administrarea de Ventavis. DMMA măsurat pentru picăturile de aerosoli a fost de 2,1 micrometri. Acest nebulizator monitorizează modul de respirație pentru a determina timpul de pulsații al aerosolului, necesar pentru administrarea unei doze pre-stabilite de 2,5 sau 5 micrograme de iloprost.

Doza pre-stabilită furnizată prin sistemul I-Neb AAD este controlată prin camera de inhalare și în asociere cu un disc de control. Există camere de inhalare codificate în culori diferite. Pentru fiecare camera de inhalare există un disc de control codificat cu o culoare corespunzătoare:

Pentru doza de 2,5 micrograme, camera de inhalare (350 microlitri) cu dispozitiv de închidere de culoare roșie este utilizată împreună cu discul de control de culoare roșie.

Pentru doza de 5 micrograme, camera de inhalare (650 microlitri) cu dispozitiv de închidere de culoare violet este utilizat împreună cu discul de control de culoare violet.

Pentru fiecare ședință de inhalare cu I-Neb AAD, conținutul unei fiole de 1 ml de Ventavis care prezintă două inele colorate (alb-galben) va fi transferat în camera de inhalare corespunzătoare, imediat înaintea administrării.

<b>Dispozitiv</b>	<b>Doza de iloprost pe piesa bucală</b>	<b>Timp de inhalare estimat</b>
I-Neb AAD	2,5 micrograme 5 micrograme	3,2 min 6,5 min

Deoarece s-a observat că nebulizatorul I-Neb produce un aerosol cu caracteristici fizice ușor diferite de cele ale dispozitivelor HaloLite, Prodose și VentaNeb și o eliberare mai rapidă a soluției, pacienții care s-au obișnuit cu un anumit nebulizator nu trebuie să îl schimbe cu un altul, fără supervizarea medicului curant.

Nu s-a stabilit eficacitatea și tolerabilitatea medicamentului iloprost sub formă de inhalații când este administrat în asociere cu alte sisteme de nebulizare, care prezintă caracteristici de nebulizare diferite de cele ale soluției de iloprost.