**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ventavis 10 microgrammi/ml soluzione per nebulizzatore
Ventavis 20 microgrammi/ml soluzione per nebulizzatore

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Ventavis 20 microgrammi/ml soluzione per nebulizzatore
1 ml di soluzione contiene 20 microgrammi di iloprost (come iloprost trometamolo).
Ciascuna fiala da 1 ml di soluzione contiene 20 microgrammi di iloprost.

Eccipiente con effetti noti

- Ventavis 10 microgrammi/ml:
  Ogni ml contiene 0,81 mg di etanolo 96% (equivalente a 0.75 mg di etanolo)
- Ventavis 20 microgrammi/ml:
  Ogni ml contiene 1,62 mg di etanolo 96% (equivalenti a 1,50 mg di etanolo).

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per nebulizzatore.

Ventavis 10 microgrammi/ml soluzione per nebulizzatore
Soluzione limpida, incolore.

Ventavis 20 microgrammi/ml soluzione per nebulizzatore
Soluzione limpida, da incolore a leggermente giallognola.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento di pazienti adulti 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

| **Medicinale** | **Dispositivo per inalazione idoneo (nebulizzatore) da utilizzare** | | |
|---|---|---|---|
| Ventavis<br>10 microgrammi/ml | Breelib | I-Neb AAD | Venta-Neb |
| Ventavis<br>20 microgrammi/ml | Breelib | I-Neb AAD | |

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

Posologia

*Dose per seduta inalatoria*
All'inizio del trattamento con Ventavis, la prima dose inalata deve corrispondere a 2,5 microgrammi di iloprost erogati al boccaglio del nebulizzatore. Se questa dose è ben tollerata, la dose deve essere aumentata a 5 microgrammi di iloprost e mantenuta tale. In caso di scarsa tollerabilità della dose di 5 microgrammi, la dose deve essere ridotta a 2,5 microgrammi di iloprost.

*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.

Popolazioni speciali

*Compromissione 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 della dose iniziale. All'inizio devono essere somministrate dosi da 2,5 microgrammi di iloprost con Ventavis 10 microgrammi/ml, con intervalli fra le somministrazioni di 3-4 ore (pari ad un massimo di 6 somministrazioni al giorno). Successivamente gli intervalli fra le somministrazioni possono essere ridotti con attenzione a seconda della tollerabilità individuale. Nel caso che sia indicata una dose fino a 5 microgrammi di iloprost, all'inizio si devono nuovamente mantenere degli intervalli di 3-4 ore fra le singole somministrazioni che saranno ridotti in seguito, a seconda della tollerabilità individuale. E' improbabile un accumulo di iloprost dopo un trattamento di diversi giorni a causa della sospensione della somministrazione del medicinale durante la notte.

*Compromissione 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 Cockroft e Gault). I pazienti con una clearance della creatinina ≤30 ml/min non sono stati studiati durante le sperimentazioni cliniche. Dati relativi all'uso endovenoso di iloprost indicano che l'eliminazione è ridotta in pazienti con insufficienza renale sottoposti a dialisi. Devono quindi essere applicate le stesse raccomandazioni per l'aggiustamento della dose come per i pazienti con insufficienza epatica (vedere sopra).

*Popolazione pediatrica*
La sicurezza e l'efficacia di Ventavis nei bambini di età inferiore ai 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili da studi clinici controllati.

Modo di somministrazione

Ventavis è destinato all'uso inalatorio tramite nebulizzatore.

Per ridurre al minimo l'esposizione accidentale, si raccomanda di mantenere l'ambiente ben ventilato.

La soluzione per nebulizzatore di Ventavis 10 microgrammi/ml pronta all'uso viene somministrata tramite un dispositivo per inalazione idoneo (nebulizzatore) (vedere di seguito e paragrafo 6.6).
I pazienti stabilizzati con un tipo di nebulizzatore non devono passare a un altro nebulizzatore senza la supervisione del medico curante, poiché nebulizzatori diversi producono un aerosol con caratteristiche fisiche leggermente differenti e con un rilascio della soluzione che può essere più rapido (vedere paragrafo 5.2).

- **Breelib**

Breelib è un piccolo palmare, alimentato a batteria, attivato dal respiro, basato sulla tecnologia mesh a vibrazioni.

*Ventavis 10 microgrammi/ml (fiala da 1 ml) e Ventavis 20 microgrammi/ml soluzione per nebulizzatore*

Ventavis 10 microgrammi/ml soluzione per nebulizzatore (fiala da 1 ml) e Ventavis 20 microgrammi/ml soluzione per nebulizzatore rilasciano rispettivamente 2,5 e 5 microgrammi al boccaglio del nebulizzatore Breelib.

All'inizio del trattamento con Ventavis o se il paziente ha utilizzato in precedenza un dispositivo diverso, usare per la prima inalazione la fiala da 1 ml di Ventavis 10 microgrammi/ml (vedere paragrafo 4.4). Se l'inalazione di Ventavis 10 microgrammi/ml è ben tollerata, la dose deve essere aumentata utilizzando Ventavis 20 microgrammi/ml. Questa dose deve essere mantenuta tale. In caso di scarsa tollerabilità di Ventavis 20 microgrammi/ml, la dose deve essere ridotta utilizzando una fiala da 1 ml di Ventavis 10 microgrammi/ml (vedere paragrafo 4.4).

La durata di una seduta inalatoria con il nebulizzatore Breelib è di circa 3 minuti, che rispecchia la maggiore velocità di erogazione di Breelib in confronto ad altri nebulizzatori.

Pazienti, che iniziano il trattamento con Ventavis o che hanno utilizzato in precedenza un dispositivo diverso da Breelib, devono essere sotto la stretta supervisione del medico curante, per assicurare che la dose e la velocità di inalazione siano ben tollerate.

Quando si utilizza il nebulizzatore Breelib, seguire le istruzioni per l'uso fornite con il dispositivo. Trasferire Ventavis nella camera del nebulizzatore immediatamente prima dell'uso.

- **I-Neb AAD**

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 ha dimostrato di essere idoneo alla somministrazione di Ventavis 10 microgrammi/ml (fiala da 1 ml) e 20 microgrammi/ml soluzione per nebulizzatore. Il diametro aerodinamico mediano di massa (*Mass Median Aerodynamic Diameter*, MMAD) dell'aerosol misurato usando il sistema di nebulizzazione I-Neb dotato di un disco con livello di potenza 10 è risultato simile per le soluzioni per nebulizzatore Ventavis 20 microgrammi/ml (programma oro) e Ventavis 10 microgrammi/ml (programma porpora) (cioè circa 2 micrometri) ma con un rilascio più rapido in caso di utilizzo di Ventavis 20 microgrammi/ml.

La dose erogata dal sistema I-Neb AAD è sotto il controllo della camera del nebulizzatore, in combinazione con un disco di controllo. Ciascuna camera del nebulizzatore è caratterizzata da un colore, a cui corrisponde un disco di controllo colorato.

*Ventavis 10 microgrammi/ml soluzione per nebulizzatore (fiala da 1 ml)*

All'inizio del trattamento di Ventavis con il sistema I-Neb, la prima dose inalata deve corrispondere a 2,5 microgrammi di iloprost erogati al boccaglio del nebulizzatore utilizzando la fiala da 1 ml di Ventavis 10 microgrammi/ml. Se questa dose è ben tollerata, la dose deve essere aumentata a 5 microgrammi di iloprost utilizzando la fiala da 1 ml di Ventavis 10 microgrammi/ml e mantenuta tale. In caso di scarsa tollerabilità della dose di 5 microgrammi, la dose deve essere ridotta a 2,5 microgrammi di iloprost.

Questo nebulizzatore monitora 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.

Per erogare una dose di 2,5 microgrammi di Ventavis 10 microgrammi/ml, usare la camera del nebulizzatore con il fermo di sicurezza rosso insieme al disco di controllo rosso.
Per erogare una dose di 5 microgrammi di Ventavis 10 microgrammi/ml, usare la camera del nebulizzatore con il fermo di sicurezza porpora insieme al disco di controllo porpora.

Per ciascuna seduta inalatoria con I-Neb AAD, il contenuto di una fiala da 1 ml di Ventavis 10 microgrammi/ml con due anelli colorati (bianco – giallo) deve essere trasferito nella camera del nebulizzatore immediatamente prima dell'uso.

| **Medicinale** | **Fiala anello colorato** | **Dose** | **I-Neb AAD** | | **Tempo stimato d'inalazione** |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | **Fermo della camera del nebulizzatore** | **Disco di controllo** | |
| Ventavis 10 µg/ml | fiala da 1 ml anello bianco - giallo | 2,5 µg | rosso | rosso | 3,2 min |
| | | 5 µg | porpora | porpora | 6,5 min |

*Ventavis 20 microgrammi/ml soluzione per nebulizzatore*

Solo i pazienti che sono trattati con la dose di mantenimento di 5 microgrammi e nei quali i tempi di inalazione di Ventavis 10 microgrammi/ml sono stati ripetutamente prolungati, per cui l'inalazione può essere incompleta, possono essere presi in considerazione per il passaggio a Ventavis 20 microgrammi/ml.

Per il passaggio da Ventavis 10 microgrammi/ml a Ventavis 20 microgrammi/ml è necessaria la stretta supervisione del medico curante per valutare la tolleranza acuta relativa alla maggiore velocità di rilascio di iloprost con una doppia concentrazione.

Questo nebulizzatore registra il pattern respiratorio per determinare gli intervalli di rilascio dell'aerosol necessari per erogare la dose prestabilita di 5 microgrammi di iloprost.
Per erogare una dose di 5 microgrammi di Ventavis 20 microgrammi/ml, usare la camera del nebulizzatore con il fermo di sicurezza oro insieme al disco di controllo oro.

Per ogni seduta inalatoria con I-Neb AAD, il contenuto di una fiala da 1 ml di Ventavis 20 microgrammi/ml soluzione per nebulizzatore, contrassegnata con due anelli colorati (giallo –rosso), va trasferito nella camera del nebulizzatore immediatamente prima dell'uso.

| **Medicinale** | **Fiala anello colorato** | **Dose** | **I-Neb AAD** | |
|---|---|---|---|---|
| | | | **Fermo della camera del nebulizzatore** | **Disco di controllo** |
| Ventavis 20 µg/ml | fiala da 1 ml anello giallo - rosso | 5 µg | oro | oro |

- **Venta-Neb**

  Venta-Neb, nebulizzatore portatile ad ultrasuoni alimentato a batteria, si è rivelato idoneo per la somministrazione di Ventavis 10 microgrammi/ml soluzione per nebulizzatore (fiala da 2 ml). Il valore misurato di MMAD delle gocce di aerosol è pari a 2,6 micrometri.

  All'inizio del trattamento di Ventavis con Venta-Neb, la prima dose inalata deve corrispondere a 2,5 microgrammi di iloprost erogati al boccaglio del nebulizzatore utilizzando la fiala da 2 ml di Ventavis 10 microgrammi/ml. Se questa dose è ben tollerata, la dose deve essere aumentata a

5 microgrammi di iloprost utilizzando la fiala da 2 ml di Ventavis 10 microgrammi/ml e mantenuta tale. In caso di scarsa tollerabilità della dose di 5 microgrammi, la dose deve essere ridotta a 2,5 microgrammi di iloprost.

Per ciascuna sessione d'inalazione con Venta-Neb, il contenuto di una fiala da 2 ml di Ventavis 10 microgrammi/ml, con due anelli colorati (bianco – rosa), va trasferito nella camera del nebulizzatore subito prima dell'uso.

E' possibile utilizzare due programmi*:*
P1 Programma 1: 5 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 10 microgrammi/ml soluzione per nebulizzatore, si raccomanda di utilizzare il deflettore verde. Per maggiori dettagli si rimanda al manuale di istruzioni del nebulizzatore Venta-Neb.

| **Medicinale** | **Fiala**<br>**anello colorato** | **Dose di iloprost al boccaglio** | **Tempo stimato d'inalazione** |
|---|---|---|---|
| Ventavis<br>10 µg/ml | fiala da 2 ml<br>anello bianco - rosa | 2,5 µg<br>5 µg | 4 min<br>8 min |

Altri sistemi di nebulizzazione

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

## 4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- 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, ictus) negli ultimi 3 mesi.
- Ipertensione 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.

## 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.

Ipotensione

La pressione sanguigna deve essere controllata quando si inizia il trattamento con Ventavis. Nei pazienti con una bassa pressione sistemica e in pazienti con ipotensione posturale o che ricevono

medicinali che riducono la pressione sanguigna, è necessario fare quanto possibile per evitare un ulteriore abbassamento della pressione. Il trattamento con Ventavis non deve essere iniziato nei pazienti con ipotensione arteriosa sistolica con valori inferiori a 85 mmHg.
I medici devono considerare scrupolosamente la presenza di situazioni concomitanti o di medicinali che possono aumentare il rischio di ipotensione e sincope (Vedere paragrafo 4.5).

Sincope

L'effetto di vasodilatazione polmonare dell'iloprost assunto per inalazione è di breve durata (una o due ore). La sincope è un sintomo comune dell'ipertensione polmonare, e si può manifestare anche durante il trattamento. 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. L'aumento di incidenza di sincope può essere segno di insufficienza terapeutica e/o di peggioramento della malattia. In tale caso è necessario considerare un aggiustamento e/o la sostituzione della terapia (vedere paragrafo 4.8).

Pazienti affetti da patologie dell'apparato respiratorio

L'inalazione di Ventavis può implicare il rischio di broncospasmo, in particolare nei pazienti con iperattività bronchiale (vedere paragrafo 4.8). 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.

Malattia polmonare veno-occlusiva

I vasodilatatori polmonari possono peggiorare significativamente la condizione cardiovascolare dei pazienti con malattia polmonare veno-occlusiva. Nel caso in cui si manifestino segni di edema polmonare, deve essere considerata la possibilità di una malattia polmonare veno-occlusiva associata e il trattamento con Ventavis deve essere interrotto.

Interruzione del 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.

Compromissione renale o epatica

Dati relativi all'uso endovenoso di iloprost indicano che l'eliminazione di iloprost risulta ridotta nei pazienti con compromissione epatica ed in pazienti con insufficienza renale che necessitano di dialisi (vedere il paragrafo 5.2). Si raccomanda di procedere con cautela nella somministrazione della dose iniziale tramite intervalli di 3-4 ore (vedere paragrafo 4.2).

Livelli di glucosio nel siero

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 gli esseri umani in caso di trattamento prolungato con Ventavis.

Esposizione accidentale a Ventavis

Per ridurre al minimo l'esposizione accidentale al prodotto, si raccomanda di utilizzare Ventavis con nebulizzatori dotati di dispositivi azionati dall'atto inalatorio (come Breelib o I-Neb), e tenere il locale ben aerato.
I neonati, i lattanti e le donne in gravidanza non devono essere esposti a Ventavis attraverso l'aria dell'ambiente.

Contatto con la pelle e con gli occhi, ingestione orale

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.

Ventavis contiene etanolo

Ventavis 10 microgrammi/ml contiene 0,81 mg di alcol (etanolo) in ogni ml che è equivalente a 0,081% (p/v). Il quantitativo di 0,81 mg di alcol in 1 ml di questo medicinale è equivalente a meno di 1 ml di birra o di vino.
Ventavis 20 microgrammi/ml contiene 1,62 mg di alcol (etanolo) in ogni ml che è equivalente a 0,162% (p/v). Il quantitativo di 1,62 mg di alcol in 1 ml di questo medicinale è equivalente a meno di 1 ml di birra o di vino.

La piccola quantità di alcol in questo medicinale non produrrà effetti rilevanti.

Passaggio al nebulizzatore Breelib

Sono disponibili solo dati limitati sull'uso del nebulizzatore Breelib. Nei pazienti che passano da un dispositivo diverso al nebulizzatore Breelib, la prima inalazione va effettuata con Ventavis 10 microgrammi/ml (fiala da 1 ml) con erogazione di 2,5 microgrammi di iloprost al boccaglio e sotto stretta supervisione del medico curante, per verificare che l'inalazione più veloce fornita da Breelib sia ben tollerata. Deve essere utilizzato un primo dosaggio di 2,5microgrammi anche se i pazienti erano già stabilizzati con 5 microgrammi inalati con un dispositivo diverso (vedere paragrafo 4.2).

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

L'iloprost può potenziare l'azione degli agenti vasodilatatori ed anti-ipertensivi e aumentare il rischio di ipotensione (vedere paragrafo 4.4). Si raccomanda cautela in caso di somministrazione congiunta di Ventavis con altri agenti anti-ipertensivi o vasodilatatori, perché potrebbe essere necessario adattare la dose.

Poiché iloprost inibisce la funzione piastrinica, il suo uso associato alle seguenti sostanze può potenziare l'inibizione piastrinica mediata da iloprost, aumentando quindi il rischio di sanguinamento:

- anticoagulanti, come
    - eparina,
    - anticoagulanti orali (cumarinici o diretti),
- o ad altri inibitori dell'aggregazione piastrinica, come
    - acido acetilsalicilico,
    - medicinali antinfiammatori non steroidei,
    - inibitori non selettivi della fosfodiesterasi, come la pentossifillina,inibitori selettivi della fosfodiesterasi 3 (PDE3), come il cilostazolo o l'anagrelide,ticlopidina,
    - clopidogrel,
    - antagonisti della glicoproteina IIb/IIIa, come
        - abciximab,
        - eptifibatide,
        - tirofiban
    - defibrotide

Si raccomanda un attento controllo dei pazienti che assumono anticoagulanti o altri inibitori dell'aggregazione piastrinica secondo la pratica medica consueta.

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 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono usare efficaci misure contraccettive durante il trattamento con Ventavis.

Gravidanza

Le donne con ipertensione polmonare (PH) devono evitare la gravidanza in quanto può portare ad una esacerbazione, pericolosa per la vita, della malattia.
Gli studi sugli animali hanno mostrato effetti sulla riproduzione (vedere paragrafo 5.3).
I dati relativi all'uso di iloprost in donne in gravidanza sono in numero limitato. In caso di gravidanza, tenendo in considerazione il beneficio potenziale per la donna, l'uso di Ventavis durante la gravidanza può essere considerato, solo dopo un'attenta valutazione beneficio-rischio, in quelle donne che desiderano proseguire la gravidanza, nonostante i noti rischi di ipertensione polmonare durante la gravidanza.

Allattamento

Non è noto se iloprost/metaboliti siano escreti nel latte materno. Livelli molto bassi di iloprost nel latte sono stati riscontrati nel ratto (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per i lattanti non può essere escluso e quindi è preferibile evitare l'allattamento al seno durante la terapia con Ventavis.

Fertilità

Gli studi sugli animali non hanno mostrato effetti dannosi di iloprost sulla fertilità.

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

Ventavis compromette la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari nei pazienti che presentano sintomi d'ipotensione, per esempio vertigini.
E' necessario prestare particolare attenzione all'inizio della terapia fino a quando non siano stati definiti eventuali effetti individuali.

## 4.8 Effetti indesiderati

Sintesi del profilo di sicurezza

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

Gli effetti indesiderati osservati più frequentemente (≥20%) negli studi clinici includono vasodilatazione (inclusa ipotensione), cefalea e tosse. Le reazioni avverse più gravi sono state ipotensione, episodi emorragici e broncospasmo.

Elenco tabellare delle reazioni avverse

Le reazioni avverse riportate di seguito sono basate su un insieme di dati clinici raccolti in studi di fase II e III che hanno arruolato 131 pazienti che assumevano il medicinale e sui dati ottenuti durante l'osservazione post-marketing. Le frequenze delle reazioni avverse sono definite come molto comune (≥1/10) e comune (≥1/100, <1/10). Le reazioni avverse identificate solo durante gli studi post-marketing e per i quali una frequenza non può essere stimata dai dati clinici sono elencate sotto "Frequenza non nota".

All'interno di ciascun gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine di gravità decrescente

| **Classificazione per sistemi e organi (MedDRA)** | **Molto comune (≥1/10)** | **Comune (≥1/100, <1/10)** | **Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)** |
|---|---|---|---|
| **Patologie del sistema emolinfopoietico** | Episodi emorragici*§ | | Trombocitopenia |
| **Disturbi del sistema immunitario** | | | Ipersensibilità |
| **Patologie del sistema nervoso** | Cefalea | Vertigini | |
| **Patologie cardiache** | | Tachicardia<br>Palpitazioni | |
| **Patologie vascolari** | Vasodilatazione<br>Vampate | Sincope§ (vedere paragrafo 4.4)<br>Ipotensione* | |
| **Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche** | Fastidio o dolore al torace<br>Tosse | Dispnea<br>Dolore alla faringe e alla laringe<br>Irritazione della gola | Broncospasmo* (vedere paragrafo 4.4)/<br>Respiro sibilante |
| **Patologie gastrointestinali** | Nausea | Diarrea<br>Vomito<br>Irritazione della bocca e della lingua comprendente dolore | Disgeusia |
| **Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo** | | Rash | |
| **Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo** | Dolore mandibolare/ trisma | | |
| **Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione** | Edema periferico§ | | |

* Sono stati segnalati casi potenzialmente fatali e/o fatali.
§ vedere paragrafo "Descrizione di reazioni avverse selezionate"

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Gli episodi emorragici (soprattutto epistassi ed emottisi) sono risultati molto comuni, come era da attendersi in tale popolazione di pazienti con un elevato numero di soggetti che assumeva contemporaneamente anticoagulanti. Il rischio emorragico può essere aumentato se ai pazienti vengono somministrati contemporaneamente dei potenziali antiaggreganti piastrinici od anticoagulanti (vedere paragrafo 4.5). Nei casi fatali sono state comprese emorragie cerebrali e intracraniche.

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

Negli studi clinici, l'edema periferico è stato segnalato nel 12,2% dei pazienti che ricevevano iloprost e nel 16,2% dei pazienti che ricevevano un placebo. 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.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

### 4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Sono stati riportati casi di sovradosaggio. I sintomi legati al sovradosaggio sono principalmente dovuti all'effetto vasodilatatore di iloprost. I sintomi osservati di frequente dopo un sovradosaggio sono capogiri, cefalea, arrossamento del volto, nausea, dolore alla mandibola o alla schiena. Possono anche verificarsi ipotensione, aumento della pressione sanguigna, bradicardia o tachicardia, vomito, diarrea e dolore agli arti.

Gestione

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

Categoria farmacoterapeutica: agenti antitrombotici, antiaggreganti piastrinici esclusa l'eparina, codice ATC: B01AC11

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.

In un piccolo studio randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo di 12 settimane (studio STEP), 34 pazienti in trattamento con bosentan 125 mg due volte al giorno da almeno 16 settimane e in condizioni emodinamiche stabili, hanno tollerato l'aggiunta di iloprost per inalazione alla concentrazione di 10 microgrammi/ml (fino a 5 microgrammi da 6 a 9 volte al giorno durante le ore

diurne). La dose media giornaliera inalata era pari a 27 microgrammi e il numero medio di inalazioni per giorno era pari a 5.6. Le reazioni avverse acute nei pazienti trattati contemporaneamente con bosentan e iloprost erano simili a quelle osservate nei più ampi studi clinici di fase III condotti in pazienti trattati solo con iloprost. Sull'efficacia dell'associazione non può essere tratta nessuna conclusione poiché il numero dei pazienti era limitato e lo studio era di breve durata.

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 alla concentrazione di 10 microgrammi/ml: n = 101; placebo n = 102) con ipertensione polmonare stabile. E' stato aggiunto iloprost (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 medicinali inibenti l'appetito. I valori del test basale di cammino per 6 minuti riflettono una moderata riduzione dell'esercizio: nel gruppo con iloprost 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 iloprost, 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 di esercizio (test del cammino di 6 minuti) a 12 settimane di almeno il 10% rispetto al basale, e nel miglioramento di almeno una classe NYHA a 12 settimane rispetto il basale, e nessun peggioramento dell'ipertensione polmonare ne' morte in qualsiasi momento prima delle 12 settimane. La percentuale di coloro che hanno risposto all'iloprost è stata del 16,8% (17/101) e la percentuale di coloro che hanno risposto nel gruppo del placebo è stata di 4,9% (5/102) (p = 0,007).

Nel gruppo con iloprost, la modifica rispetto al basale dopo 12 settimane di trattamento nel test del cammino di 6 minuti è stata 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 iloprost 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 del trattamento rispetto al placebo nel test di cammino per 6 minuti 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 iloprost 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).

Popolazione pediatrica

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

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo somministrazione per inalazione di iloprost alla concentrazione di 10 microgrammi/ml a pazienti con ipertensione polmonare o a volontari sani (dose di iloprost al boccaglio: 5 microgrammi: tempo d'inalazione compreso tra 4,6-10,6 min), sono state osservate nel siero concentrazioni massime medie comprese fra circa 100 e 200 picogrammi/ml al termine della seduta inalatoria. Tali concentrazioni diminuiscono con una vita media compresa approssimativamente tra 5 e 25 minuti. Entro un tempo compreso tra 30 minuti e 2 ore dalla fine dell'inalazione, iloprost 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 iloprost con le proteine del plasma è indipendente dalla concentrazione con valori compresi tra 30 e 3.000 picogrammi/ml ed ammonta a circa il 60%, il 75% del quale è dovuto al legame con l'albumina.

Biotrasformazione

Non sono stati eseguiti studi per esaminare il metabolismo di iloprost dopo inalazione di Ventavis.

Dopo somministrazione endovenosa, iloprost viene ampiamente metabolizzato mediante ß-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. 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. La clearance totale di iloprost è di circa 20 ml/Kg/min, e indica un contributo extraepatico al metabolismo di iloprost.

E' stato condotto in soggetti sani uno studio di bilancio di massa con $^{3}$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

*Nebulizzatore Breelib:*
Le proprietà farmacocinetiche di iloprost sono state analizzate in uno studio randomizzato, di crossover, condotto su 27 pazienti stabili con Ventavis 10 microgrammi/ml inalato con I-Neb, dopo inalazione di dosi singole di 2,5 o 5 microgrammi di iloprost usando il nebulizzatore Breelib o

I-Neb AAD. Dopo inalazione di queste dosi con Breelib, le concentrazioni plasmatiche massime ($C_{max}$) e le esposizioni sistemiche (AUC ($0–t_{last}$)) sono aumentate in misura proporzionale alla dose. $C_{max}$ e AUC ($0–t_{last}$) dopo inalazione di 5 microgrammi di iloprost, somministrati come Ventavis 20 microgrammi/ml utilizzando Breelib, sono state maggiori, rispettivamente, del 77% e 42% in confronto all'inalazione della stessa dose utilizzando Ventavis 10 microgrammi/ml e il sistema I-Neb AAD. Tuttavia, dopo inalazione con Breelib, $C_{max}$ e AUC ($0–t_{last}$) di iloprost erano ancora comprese nell'intervallo di valori osservati con Ventavis 10 microgrammi/ml e altri inalatori in diversi studi.

*Nebulizzatore I-Neb AAD:*
In uno studio randomizzato, di crossover, le proprietà farmacocinetiche nelle condizioni sperimentali specifiche di tempo di inalazione prolungato, sono state analizzate in 19 uomini adulti sani dopo inalazione di dosi singole di Ventavis 10 microgrammi/ml e di Ventavis 20 microgrammi/ml (dose di 5 microgrammi di iloprost al boccaglio) con I-Neb. Dopo inalazione di Ventavis 20 microgrammi/ml sono state osservate esposizioni sistemiche paragonabili (AUC ($0–t_{last}$)) e concentrazioni sieriche massime ($C_{max}$) più elevate approssimativamente del 30% circa in confronto a Ventavis 10 microgrammi/ml, il che era in linea con il tempo di inalazione più breve osservato con Ventavis 20 microgrammi/ml.

Altre popolazioni speciali:

*Compromissione 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 ± 2 ml/minuto/kg) a quella osservata in pazienti con insufficienza renale non sottoposti a trattamento intermittente con dialisi (CL media = 18 ± 2 ml/minuto/kg).

*Compromissione epatica*
Poiché iloprost 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 iloprost è stimata in 10 ml/minuto/kg.

*Sesso*
Il sesso non ha alcuna rilevanza clinica sulla farmacocinetica di iloprost.

*Anziani*
Le proprietà farmacocinetiche nei pazienti anziani non sono state studiate.

## 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità sistemica

In studi di tossicità acuta, dosi singole di iloprost somministrate per via endovenosa e orale circa due volte superiori alla dose terapeutica endovenosa hanno causato sintomi gravi di intossicazione o morte (via endovenosa). Considerata l'elevata potenza farmacologica di iloprost 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'iloprost 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 endovenosa/sottocutanea di iloprost 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.

In uno studio sull'inalazione cronica, condotto nei ratti per 26 settimane, la dose massima ottenibile corrispondente a 48,7 microgrammi/kg/die veniva identificata come il "livello di nessun effetto avverso osservabile" (no observed adverse effect level - NOAEL). Dopo l'inalazione, l'esposizione sistemica superava di oltre 10 volte ($C_{max}$, AUC cumulativa) l'esposizione terapeutica in soggetti umani.

Potenziale genotossico, tumorigenicità

Studi in-vitro (batteri, cellule di mammiferi, umane e linfociti) e studi in-vivo (test del micronucleo) per gli effetti genotossici, non hanno prodotto nessuna evidenza di potenziale mutagenico.
Nessun potenziale tumorigenico di iloprost è stato osservato negli studi sulle tumorigenicità condotti sui ratti e sui topi.

Tossicità riproduttiva

In studi di embrio-fetotossicità nei ratti la somministrazione endovenosa continua di iloprost 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 effetti teratogeni, ma più probabilmente sono legate ad un ritardo della crescita indotto da iloprost nelle ultime fasi di organogenesi dovuto ad alterazioni emodinamiche nell'unità fetoplacentare. Nella prole allevata non sono stati osservati disturbi dello sviluppo postnatale e della funzione riproduttiva: il ritardo dell'accrescimento osservato nel ratto è stato quindi compensato durante lo sviluppo postnatale. 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 a dosi considerevolmente maggiori e di molte volte superiori alla dose umana.
Nei ratti è stato osservato un passaggio di dosi basse di iloprost e/o dei metaboliti nel latte materno (meno dell'1% della dose di iloprost somministrata per via endovenosa). Negli animali esposti al medicinale durante l'allattamento non sono stati osservati disturbi dello sviluppo postnatale e della funzione riproduttiva.

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%
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

Ventavis 10 microgrammi/ml soluzione per nebulizzatore
4 anni.

Ventavis 20 microgrammi/ml soluzione per nebulizzatore
5 anni.

## 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

## 6.5 Natura e contenuto del contenitore

**Ventavis 10 microgrammi/ml soluzione per nebulizzatore**

- Fiale da 1 ml, vetro tipo I, incolore, contenenti 1 ml di soluzione per nebulizzatore, contrassegnate con due anelli colorati (bianco - giallo).
- Fiale da 3 ml, vetro tipo I, incolore, contenenti 2 ml di soluzione per nebulizzatore, contrassegnate con due anelli colorati (bianco – rosa).

*Fiale con 1 ml di soluzione per nebulizzatore (per l'uso con Breelib o I-Neb AAD):*

Confezioni contenenti:
- 30 fiale
- 42 fiale.

Confezioni multiple contenenti:
- 168 (4 x 42) fiale
- 168 (4 x 42) fiale confezionate insieme al materiale di consumo Breelib (comprendente 1 boccaglio e 1 camera del nebulizzatore).

*Fiale con 2 ml di soluzione per nebulizzatore (per l'uso con Venta-Neb):*

Confezioni contenenti:
- 30 fiale
- 90 fiale
- 100 fiale
- 300 fiale.

Confezioni multiple contenenti:
- 90 (3 x 30) fiale
- 300 (10 x 30) fiale.

**Ventavis 20 microgrammi/ml soluzione per nebulizzatore**

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

*Fiale con 1 ml di soluzione per nebulizzatore (per l'uso con Breelib o I-Neb AAD):*

Confezioni contenenti:
- 30 fiale
- 42 fiale.

Confezioni multiple contenenti:

- 168 (4 x 42) fiale
- 168 (4 x 42) fiale confezionate insieme al materiale di consumo Breelib (comprendente 1 boccaglio e 1 camera del nebulizzatore).

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. Inoltre, devono essere osservate con attenzione le istruzioni relative all'igiene e alla pulizia del nebulizzatore, fornite dal produttore del dispositivo.
Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

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

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germania

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

**Ventavis 10 microgrammi/ml soluzione per nebulizzatore**

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

**Ventavis 20 microgrammi/ml soluzione per nebulizzatore**

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

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

Data della prima autorizzazione: 16 settembre 2003
Data del rinnovo più recente: 26 agosto 2013

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: http://www.ema.europa.eu.

**ALLEGATO II**

**A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

**B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

**C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

**D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

## A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Berlimed S.A.
Francisco Alonso 7
Poligono Industrial Santa Rosa
28806 Alcala de Henares
Madrid
Spagna

## B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

## C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

## D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:
- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

**ALLEGATO III**

**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

# A. ETICHETTATURA

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**
**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 IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

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

## 3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti:
trometamolo, etanolo 96%, 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.
Confezione multipla: 90 (3 x 30) fiale da 2 ml.
100 fiale da 2 ml.
300 fiale da 2 ml.
Confezione multipla: 300 (10 x 30) fiale da 2 ml.

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

Uso inalatorio.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Da somministrarsi con Venta-Neb.

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**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 AG
51368 Leverkusen
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

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Ventavis 10 microgrammi/ml; 2 ml

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

## 18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**
**CARTONE INTERNO SENZA BLUE BOX**

**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 IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

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

## 3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti:
trometamolo, etanolo 96%, 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 multipla, non può essere venduta separatamente.
**Parte di una confezione multipla contenente 90 fiale da 2 ml.**
**Parte di una confezione multipla contenente 300 fiale da 2 ml**.

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

Uso inalatorio.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Da somministrarsi con Venta-Neb.

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

## 8. DATA DI SCADENZA

Scad.

## 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'IMMISIONE IN COMMERCIO

Bayer AG
51368 Leverkusen
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

## 14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

## 15. ISTRUZIONI PER L'USO

## 16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Ventavis 10 microgrammi/ml; 2 ml

## 17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Non applicabile.

## 18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

Non applicabile.

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**
**CARTONE ESTERNO**

**30 FIALE DA 1 ML**
**42 FIALE DA 1 ML**
**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 IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

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

## 3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti:
trometamolo, etanolo 96%, 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.
42 fiale da 1 ml.
Confezione multipla: 168 (4 x 42) fiale da 1 ml.

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

Uso inalatorio.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Da somministrarsi con Breelib o I-Neb.

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**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'IMMISIONE IN COMMERCIO**

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germania

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

EU/1/03/255/004 [30 x 1 ml]
EU/1/03/255/011 [42 x 1 ml]
EU/1/03/255/005 [168 (4 x 42) x 1 ml]

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Ventavis 10 microgrammi/ml; 1 ml

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**
**CARTONE ESTERNO**

**168 (4 x 42) FIALE DA 1 ML CONFEZIONATE INSIEME AL MATERIALE DI CONSUMO BREELIB**

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ventavis 10 microgrammi/ml, soluzione per nebulizzatore
Iloprost

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

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

## 3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

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

## 4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione per nebulizzatore.
Confezione multipla: 168 (4 x 42) fiale da 1 ml confezionate insieme al materiale di consumo Breelib (comprendente 1 boccaglio e 1 camera del nebulizzatore).

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

Uso inalatorio.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Da somministrarsi con Breelib.

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

## 8. DATA DI SCADENZA

Scad.

## 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 AG
51368 Leverkusen
Germania

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

EU/1/03/255/013 [168 (4 x 42) x 1 ml] confezionate insieme al materiale di consumo Breelib (comprendente 1 boccaglio e 1 camera del nebulizzatore).

## 13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

## 14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

## 15. ISTRUZIONI PER L'USO

## 16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Ventavis 10 microgrammi/ml; 1 ml

## 17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

## 18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**
**CARTONE INTERNO SENZA BLUE BOX**

**CONFEZIONE DA 42 FIALE IN UN CARTONE CON 168 (4 x 42) FIALE DA 1 ML**
**CONFEZIONE DA 42 FIALE IN UN CARTONE CON 168 (4 x 42) FIALE DA 1 ML CONFEZIONATE INSIEME AL MATERIALE DI CONSUMO BREELIB**

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ventavis 10 microgrammi/ml, soluzione per nebulizzatore
Iloprost

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

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

## 3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti:
trometamolo, etanolo 96%, 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 multipla, non può essere venduta separatamente.
**Parte di una confezione multipla contenente 168 (4 x 42) fiale da 1 ml.**
**Parte di una confezione multipla contenente 168 (4 x 42) fiale da 1 ml confezionate insieme al materiale di consumo Breelib** (comprendente 1 boccaglio e 1 camera del nebulizzatore)

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

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

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

## 8. DATA DI SCADENZA

Scad.

## 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 AG
51368 Leverkusen
Germania

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

EU/1/03/255/005 [168 (4 x 42) x 1 ml]
EU/1/03/255/013 [168 (4 x 42) x 1 ml] confezionate insieme al materiale di consumo Breelib (comprendente 1 boccaglio e 1 camera del nebulizzatore).

## 13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

## 14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

## 15. ISTRUZIONI PER L'USO

## 16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Ventavis 10 microgrammi/ml; 1 ml

## 17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Non applicabile.

## 18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

Non applicabile.

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI 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
Uso inalatorio

## 2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

## 3. DATA DI SCADENZA

Scad.

## 4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

## 5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

1 ml

## 6. ALTRO

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI 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

## 3. DATA DI SCADENZA

Scad.

## 4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

## 5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

2 ml

## 6. ALTRO

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**
**CARTONE ESTERNO**

**30 FIALE DA 1 ML**
**42 FIALE DA 1 ML**
**168 (4 x42) FIALE DA 1 ML**

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ventavis 20 microgrammi/ml soluzione per nebulizzatore
Iloprost

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

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

## 3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti:
trometamolo, etanolo 96%, 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
42 fiale da 1 ml
Confezione multipla da 168 (4 x 42) fiale da 1 ml

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

Uso inalatorio.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Da somministrarsi con Breelib o I-Neb.

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**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 AG
51368 Leverkusen
Germania

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

EU/1/03/255/009 [30 x 1 ml]
EU/1/03/255/012 [42 x 1 ml]
EU/1/03/255/010 [168 (4 x 42) x 1 ml]

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Ventavis 20 microgrammi/ml; 1 ml

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**
**CARTONE ESTERNO**

168 (4 x 42) FIALE DA 1 ML CONFEZIONATE INSIEME AL MATERIALE DI CONSUMO BREELIB

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ventavis 20 microgrammi/ml soluzione per nebulizzatore
Iloprost

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

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

## 3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

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

## 4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione per nebulizzatore.
Confezione multipla: 168 (4 x 42) fiale da 1 ml confezionate insieme al materiale di consumo Breelib (comprendente 1 boccaglio e 1 camera del nebulizzatore).

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

Uso inalatorio.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Da somministrarsi con Breelib.

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

## 8. DATA DI SCADENZA

Scad.

## 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'IMMISIONE IN COMMERCIO

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germania

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

EU/1/03/255/014 [168 (4 x 42) x 1 ml] confezionate insieme al materiale di consumo Breelib (comprendente 1 boccaglio e 1 camera del nebulizzatore)

## 13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

## 14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

## 15. ISTRUZIONI PER L'USO

## 16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Ventavis 20 microgrammi/ml; 1 ml

## 17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

## 18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**
**CARTONE INTERNO SENZA BLUE BOX**

**CONFEZIONE DA 42 FIALE IN UN CARTONE CON 168 (4 x 42) FIALE DA 1 ML**
**CONFEZIONE DA 42 FIALE IN UN CARTONE CON 168 (4 x 42) FIALE DA 1 ML CONFEZIONATE INSIEME AL MATERIALE DI CONSUMO BREELIB**

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ventavis 20 microgrammi/ml soluzione per nebulizzatore
Iloprost

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

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

## 3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti:
trometamolo, etanolo 96%, 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 multipla, non può essere venduta separatamente.
**Parte di una confezione multipla contenente 168 (4 x 42) fiale da 1 ml.**
**Parte di una confezione multipla contenente 168 (4 x 42) fiale da 1 ml confezionate insieme al materiale di consumo Breelib** (comprendente 1 boccaglio e 1 camera del nebulizzatore).

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

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

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

## 8. DATA DI SCADENZA

Scad.

## 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 AG
51368 Leverkusen
Germania

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

EU/1/03/255/010 [168 (4 x 42) x 1 ml]
EU/1/03/255/014 [168 (4 x 42) x 1 ml] confezionate insieme al materiale di consumo Breelib (comprendente 1 boccaglio e 1 camera del nebulizzatore).

## 13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

## 14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

## 15. ISTRUZIONI PER L'USO

## 16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Ventavis 20 microgrammi/ml; 1 ml

## 17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Non applicabile.

## 18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

Non applicabile.

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

**FIALA DA 1 ML**

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

Ventavis 20 microgrammi/ml soluzione per nebulizzatore
Iloprost
Uso inalatorio

## 2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

## 3. DATA DI SCADENZA

Scad.

## 4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

## 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 perché contiene importanti informazioni per lei.**
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

**Contenuto di questo foglio**


1. Cos'è Ventavis e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Ventavis
3. Come usare Ventavis
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Ventavis
6. Contenuto della confezione e altre informazioni


## 1. Cos'è Ventavis e a cosa serve

**Cos'è Ventavis**
Il principio attivo di Ventavis è iloprost. Esso mima l'azione di una sostanza naturale denominata prostaciclina. Ventavis inibisce il blocco indesiderato o la costrizione dei vasi sanguigni e permette il flusso di una maggiore quantità di sangue nei vasi.

**A cosa serve Ventavis**
Ventavis viene usato per trattare i casi di ipertensione polmonare primaria di grado moderato (PPH) in pazienti adulti. La PPH è un tipo di ipertensione polmonare in cui la causa dell'aumento della pressione sanguigna non è nota.
Questa è una malattia nella quale la pressione sanguigna nei vasi che trasportano il sangue tra il cuore ed i polmoni è troppo elevata.
Ventavis è usato per migliorare la capacità di svolgere attività fisica ed i sintomi.

**Come funziona Ventavis**
Inspirando la soluzione nebulizzata, Ventavis viene portato nei polmoni dove agisce con la massima efficacia a livello dell'arteria che si trova fra il cuore ed i polmoni. Il miglioramento del flusso sanguigno favorisce un miglior apporto di ossigeno nell'organismo e diminuisce lo sforzo per il cuore.

## 2. Cosa deve sapere prima di usare Ventavis

**Non usi Ventavis**
- **se è allergico** a iloprost o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6),
- **se presenta un rischio di emorragia** – ad esempio se lei ha un'ulcera attiva dello stomaco o della prima parte del piccolo intestino (ulcere duodenali), se lei ha avuto una lesione fisica (trauma), se lei è a rischio di emorragie intracraniche,

- **se ha avuto qualche problema con il cuore**, come
  - insufficiente afflusso di sangue al cuore (grave malattia coronarica o angina instabile). I sintomi possono comprendere il dolore toracico,
  - un attacco di cuore negli ultimi sei mesi,
  - insufficienza cardiaca (scompenso cardiaco) che non è tenuto sotto stretta sorveglianza medica,
  - frequenza cardiaca fortemente instabile,
  - un difetto a carico delle valvole cardiache (presente alla nascita od acquisito) che causa insufficienza cardiaca (non correlata alla ipertensione polmonare),
- **se 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 l'ipertensione polmonare di cui soffre è provocata da un blocco o restringimento delle vene** (malattia occlusiva venosa).

**Avvertenze e precauzioni**
Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di usare Ventavis:
- L' inalazione di Ventavis può provocare difficoltà respiratorie (vedere paragrafo 4), specialmente in pazienti con broncospasmo (improvvisa costrizione dei muscoli nelle pareti delle piccole vie aeree) e respiro sibilante. Informi il medico **se ha un'infezione polmonare, grave asma o malattie croniche a carico dei polmoni** (malattia polmonare ostruttiva cronica). Il medico la controllerà attentamente.
- **La sua pressione sanguigna verrà misurata prima del trattamento e, se è troppo bassa** (inferiore a 85 mmHg come valore massimo), la terapia con Ventavis non deve essere avviata.
- In generale dovrà **stare particolarmente attento ad evitare gli effetti della pressione bassa** come svenimenti e capogiri:
  - Informi il medico se sta assumendo qualsiasi altro farmaco in quanto gli effetti associati con Ventavis possono abbassare ulteriormente la sua pressione sanguigna (vedere più avanti "Altri medicinali e Ventavis").
  - Si alzi lentamente dalla sedia o dal letto.
  - Se lei tende a svenire quando si alza dal letto, può essere utile prendere la prima dose del giorno stando ancora disteso nel letto.
  - Se lei tende a svenire, eviti qualsiasi sforzo eccessivo, per esempio durante l'esercizio fisico; può essere utile inalare Ventavis prima dell'esercizio fisico.
- Gli episodi di svenimento, possono essere dovuti alla sua malattia. Informi il medico se questi episodi peggiorano. Potrà considerare un aggiustamento della dose o cambiare la 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 comprendere gonfiore dei piedi e delle caviglie, respiro affannoso, palpitazioni, necessità di urinare frequentemente durante la notte o edema. Il medico valuterà se cambiare la sua terapia.
- **Se ha difficoltà di respirazione, tosse con sangue e/o sudorazione eccessiva, questi possono essere segni che lei ha dell'acqua nei polmoni (**edema polmonare). Interrompa la terapia con Ventavis e ne parli immediatamente col medico. Il medico verificherà la causa dei suoi sintomi e prenderà misure appropriate.
- **Se ha problemi di fegato o se presenta problemi renali gravi che richiedono dialisi**, ne parli con il medico. Le potranno prescrivere dosi graduali o un dosaggio di Ventavis minore rispetto agli altri pazienti (vedere paragrafo 3 "Come usare Ventavis")

**Contatto di Ventavis con la pelle o ingestione di Ventavis**
- NON permetta che la soluzione di Ventavis venga a contatto con la sua pelle o occhi. Se questo dovesse succedere, risciacqui la pelle o gli occhi immediatamente con abbondante acqua.
- NON beva o ingoi la soluzione di Ventavis. Se lei ingoia accidentalmente, beva abbondante acqua e informi il medico.

**Bambini e adolescenti**
La sicurezza e l'efficacia di Ventavis non sono state stabilite nei bambini fino ai 18 anni di età.

**Altri medicinali e Ventavis**
**Informi il medico o il farmacista se sta usando**, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale. Ventavis e certi altri medicinali possono influenzarsi reciprocamente nella loro azione all'interno dell'organismo.

Informi il medico se sta assumendo:

- **Medicinali usati per curare la pressione alta o le malattie del cuore,** come
  - betabloccanti,
  - nitrovasodilatatori,
  - ACE inibitori.

  La sua pressione potrebbe abbassarsi troppo.
  Il medico potrà modificare il dosaggio.

- **Medicinali che rendono il sangue fluido o inibiscono la coagulazione del sangue** fra i quali
  - acido acetilsalicilico (ASA – una sostanza presente in molti medicinali che abbassano la febbre e alleviano i dolori)
  - eparina,
  - anticoagulanti cumarinici, come warfarin o fenprocumone,
  - farmaci antinfiammatori non steroidei,
  - inibitori non selettivi delle fosfodiesterasi, come la pentossifillina,
  - inibitori selettivi delle fosfodiesterasi 3 (PDE 3), come il cilostazolo o l'anagrelide,
  - ticlopidina,
  - clopidogrel,
  - antagonisti della glicoproteina IIb/IIIa, come
    - abciximab,
    - eptifibatide,
    - tirofiban,
  - defibrotide.

  Il medico la controllerà con attenzione.

Prima di prendere qualsiasi medicinale chieda consiglio al medico o farmacista, che possono darle maggiori informazioni sui medicinali ai quali è necessario fare attenzione o che si devono evitare quando si usa Ventavis.

**Ventavis con cibi e bevande**
Il cibo e le bevande non dovrebbero influire su Ventavis. Tuttavia lei deve evitare di mangiare o bere durante l'inalazione.

**Gravidanza**
- **Se soffre di ipertensione polmonare,** eviti una gravidanza, perché la gravidanza può far peggiorare la malattia fino a mettere in pericolo la sua vita.
- **Se è possibile che rimanga incinta,** utilizzi una contraccezione affidabile sin dall'inizio del trattamento e durante lo stesso**.**
- **Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza** chieda immediatamente consiglio al medico prima di prendere questo medicinale. Ventavis deve essere utilizzato durante la gravidanza solo se il medico decide che il potenziale beneficio supera il potenziale rischio per lei e per il feto.

**Allattamento**
Non è noto se Ventavis passi nel latte materno. Il rischio potenziale per i lattanti non può essere escluso e quindi è preferibile evitare l'allattamento con latte materno durante la terapia con Ventavis.

Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

**Neonati, bambini e donne in gravidanza non devono essere nello stesso locale mentre sta inalando Ventavis.**

**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 questi effetti.

**Ventavis contiene etanolo**
Ventavis 10 microgrammi/ml contiene 0,81 mg di alcol (etanolo) in ciascun ml che è equivalente a 0,081% (p/v). Il quantitativo di 0,81 mg di alcol in 1 ml di questo medicinale è equivalente a meno di 1 ml di birra o di vino.
La piccola quantità di alcol in questo medicinale non produrrà effetti rilevanti.

## 3. Come usare Ventavis

La terapia con Ventavis deve essere avviata esclusivamente da parte di un medico esperto nel trattamento dell'ipertensione polmonare.

**Quanto Ventavis si deve inalare e per quanto tempo**

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico.

La dose di Ventavis e la durata del trattamento adatte a lei dipendono dalle sue condizioni individuali. Il medico la consiglierà in proposito. Non modifichi la dose raccomandata senza aver prima consultato il medico.

Diversi dispositivi di nebulizzazione possono essere usati per somministrare Ventavis. A seconda del tipo di dispositivo utilizzato e della dose prescritta, 1 ml o 2 ml di Ventavis 10 microgrammi/ml sono appropriati.

- **Nebulizzatore Breelib**

  Se inizia il trattamento con Ventavis o se in precedenza ha utilizzato un dispositivo diverso, la prima inalazione va effettuata con Ventavis 10 microgrammi/ml (fiala da 1 ml con anelli bianco e giallo). Se tollera bene questa dose, l'inalazione successiva sarà con Ventavis 20 microgrammi/ml (fiala con anelli giallo e rosso). Dovrà poi proseguire con questa dose.

  Se non tollera l'inalazione di Ventavis 20 microgrammi/ml, consulti il medico, che potrà prescriverle Ventavis 10 microgrammi/ml (fiala da 1 ml).

  **La maggior parte delle persone avrà da 6 a 9 sedute inalatorie** distribuite nell'arco della giornata. La durata di ciascuna seduta con Breelib è in genere di circa 3 minuti.

  Quando inizia a usare il nebulizzatore Breelib, il medico supervisionerà il trattamento per assicurarsi che lei tolleri la dose e la velocità d'inalazione.

- **Nebulizzatore I-Neb AAD (fiala da 1 ml con anelli bianco e giallo)**

  In genere, all'inizio del trattamento con Ventavis, la prima dose inalata deve corrispondere a 2,5 microgrammi di iloprost erogati al boccaglio. Se tollera bene questa dose, la dose deve essere aumentata a 5 microgrammi di iloprost e mantenuta tale. Se non tollera la dose di 5 microgrammi, questa deve essere ridotta a 2,5 microgrammi.

**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 con I-Neb AAD a seconda della dose prescritta.

- **Nebulizzatore Venta-Neb (fiala da 2 ml con anelli bianco e rosa)**

In genere, all'inizio del trattamento con Ventavis, la prima dose inalata deve corrispondere a 2,5 microgrammi di iloprost erogati al boccaglio. Se tollera bene questa dose, la dose deve essere aumentata a 5 microgrammi di iloprost e mantenuta tale. Se non tollera la dose di 5 microgrammi, questa deve essere ridotta a 2,5 microgrammi.

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

A seconda del fabbisogno individuale, Ventavis può essere utilizzato per il trattamento prolungato.

**Se ha problemi ai reni o al fegato**

Nei pazienti con problemi renali lievi o moderati (pazienti con clearance della creatinina >30 ml/min) non è necessario modificare la dose.

In caso di gravi problemi renali che rendono necessaria la dialisi o di malattie del fegato, il medico inizierà gradualmente la terapia con Ventavis e potrà prescriverle un numero minore di inalazioni al giorno. Inizi la terapia con l'inalazione di 2,5 microgrammi di iloprost usando una fiala da 1 ml di Ventavis 10 microgrammi/ml (con anelli bianco e giallo). Pratichi intervalli di 3-4 ore fra le inalazioni (ciò corrisponde a un massimo di 6 somministrazioni al giorno). In seguito, il medico potrà ridurre con cautela gli intervalli di somministrazione, a seconda di come tollera il trattamento. Se il medico decide di aumentare la dose fino a un massimo di 5 microgrammi, inizialmente devono nuovamente essere rispettati gli intervalli di 3 - 4 ore, che potranno essere ridotti a seconda di come tollera il trattamento.

Se ha l'impressione che l'effetto di Ventavis sia troppo forte o troppo debole **si rivolga al medico o al farmacista.**
Chieda al medico che qualcuno l'aiuti a familiarizzare con l'uso del nebulizzatore. Non passi ad un altro tipo di nebulizzatore senza consultare il medico che la sta curando.

**Come effettuare l'inalazione**

Per ogni sessione di inalazione deve essere usata una nuova fiala di Ventavis. Immediatamente prima di iniziare l'inalazione, rompere la fiala di vetro e versare la soluzione nella camera del nebulizzatore, seguendo le istruzioni per l'uso del nebulizzatore.

Si attenga scrupolosamente alle istruzioni fornite con il dispositivo, in particolare quelle relative all'igiene e alla pulizia del nebulizzatore.

Prenda Ventavis seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico.
- La soluzione per nebulizzatore di Ventavis 10 microgrammi/ml deve essere inalata attraverso i nebulizzatori prescritti dal medico (Breelib, Venta-Neb o il sistema I-Neb AAD).
- Il nebulizzatore trasforma la soluzione di Ventavis in un aerosol che lei inspira attraverso la bocca.
- Per l'inalazione lei deve utilizzare un boccaglio per evitare che Ventavis venga a contatto con la pelle. Non usi una mascherina.
- Segua attentamente anche ogni istruzione relativa al dispositivo di erogazione fornita dal produttore. Consulti il medico o il farmacista in caso di dubbio.
- Gli eventuali residui della soluzione di Ventavis rimasti nel nebulizzatore dopo l'inalazione devono essere eliminati (vedere paragrafo 5).

Ventilazione della stanza
Si accerti di ventilare o arieggiare la stanza nella quale lei ha assunto Ventavis. Altre persone potrebbero accidentalmente assumere Ventavis attraverso l'aria della stanza. In particolare, neonati, bambini e donne incinte non devono essere nello stesso locale mentre sta inalando Ventavis.

- **Breelib**

Versare Ventavis nella camera del nebulizzatore immediatamente prima dell'uso, seguendo le istruzioni per l'uso del nebulizzatore.

| **Dispositivo** | **Medicinale** | **Dose di iloprost al boccaglio** | **Tempo stimato d'inalazione** |
|---|---|---|---|
| Breelib | Ventavis 10 µg/ml (fiala da 1 ml con anelli bianco e giallo) | 2,5 µg | 3 minuti |

- **I-Neb AAD**

1. Immediatamente prima di inalare, rompere la fiala di vetro contenente 1 ml di soluzione e contrassegnata con due anelli colorati (bianco - giallo), e versare l'intero contenuto nella camera del nebulizzatore.
2. 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 **con il fermo di sicurezza rosso insieme al disco di controllo rosso**.
   - Per erogare una dose di **5 microgrammi**, usare la camera del nebulizzatore **con il fermo di sicurezza porpora insieme al disco di controllo porpora**.
3. Per essere certi di ricevere la dose prescritta, verifichi il colore della camera del nebulizzatore e del disco di controllo. Essi devono avere lo stesso colore, rosso per la dose di 2,5 microgrammi oppure porpora per la dose di 5 microgrammi

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

La seguente tabella fornisce un riassunto delle istruzioni per l'uso di I-Neb:

| **Medicinale** | **Fiala anello colorato** | **Dose** | **I-Neb AAD** | |
|---|---|---|---|---|
| | | | **Fermo della camera del nebulizzatore** | **Disco di controllo** |
| Ventavis 10 µg/ml | fiala da 1 ml anello bianco - giallo | 2,5 µg | rosso | rosso |
| | | 5 µg | porpora | porpora |

- **Venta-Neb**

1. Immediatamente prima di iniziare l'inalazione, rompere la fiala di vetro contenente 2 ml di soluzione e contrassegnata con due anelli colorati (bianco - rosa) e versare l'intero contenuto nella camera del nebulizzatore.
2. Si può scegliere tra due programmi:

3. Il medico adeguerà Venta-Neb al programma di cui lei ha bisogno per assumere la dose prescritta.
   - P1 Programma 1: 5 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.
4. Usi il deflettore verde per ottenere gocce delle dimensioni ottimali per la somministrazione di Ventavis.

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

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

**Se usa più Ventavis di quanto deve**
L'uso di più Ventavis di quanto prescritto può comportare capogiri, mal di testa, arrossamento del volto, nausea (sensazione di malessere) dolore alla mandibola o alla schiena.

Potranno anche verificarsi un aumento od un abbassamento della pressione sanguigna, bradicardia (rallentamento del battito cardiaco), tachicardia (accelerazione del battito cardiaco), vomito, diarrea o dolori agli arti. Se si verificasse qualsiasi di questi sintomi quando lei ha assunto più Ventavis di quanto avrebbe dovuto, lei deve:
- interrompere la seduta inalatoria
- rivolgersi al medico

Il medico la controllerà e tratterà i sintomi riscontrati. Un antidoto specifico non è noto.

**Se dimentica di usare Ventavis**
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.

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

## 4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

I seguenti **effetti indesiderati gravi** possono manifestarsi. In questo caso consulti immediatamente il medico.

**Molto comune** (può interessare più di 1 persona su 10):
- Gli eventi emorragici (soprattutto perdite di sangue dal naso (epistassi) ed emissione di sangue proveniente dall'apparato respiratorio con la tosse (emottisi)) possono verificarsi molto comunemente, in particolare se assume anche medicinali che fluidificano il sangue (anticoagulanti).
  Il rischio di sanguinamento può aumentare nei pazienti che ricevono contemporaneamente inibitori dell'aggregazione piastrinica o anticoagulanti (vedere anche paragrafo 2).
  Molto raramente sono stati segnalati casi fatali, tra cui casi di sanguinamento nel cervello (emorragia cerebrale ed intracranica).

**Comune** (può interessare fino a 1 persona su 10):
- Lo svenimento (sincope) è un sintomo della sua malattia ma si può manifestare anche durante il trattamento con Ventavis (vedere anche paragrafo 2 “Avvertenze e precauzioni“ per consigli su cosa fare per evitarlo).
- Riduzione della pressione arteriosa (ipotensione)

**Non nota** (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):
- Broncospasmo (improvvisa costrizione dei muscoli nelle pareti delle piccole vie aeree) e respiro sibilante (vedere anche paragrafo 2 “Avvertenze e precauzioni”)

Qui di seguito vengono elencati altri effetti indesiderati in ordine di frequenza:

**Molto comune:** può interessare più di 1 persona su 10
- dilatazione dei vasi sanguigni (vasodilatazione). I sintomi possono essere vampate di calore o arrossamento del volto.
- fastidio o dolore al petto
- tosse
- cefalea
- nausea
- dolore mandibolare o spasmo dei muscoli della mandibola (trisma)
- gonfiore degli arti (edema periferico)

**Comune:** può interessare fino a 1 persona su 10
- difficoltà respiratorie (dispnea)
- vertigini
- vomito
- diarrea
- dolore alla deglutizione (irritazione faringolaringea)
- irritazione della gola
- irritazione alla bocca e alla lingua, accompagnata da dolore
- eruzioni cutanee
- battito cardiaco rapido (tachicardia)
- percezione di un battito cardiaco rapido o forte (palpitazioni)

**Non nota:** la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili.
- riduzione del numero di piastrine nel sangue (trombocitopenia)
- ipersensibilità (es. allergia)
- disturbi del gusto (disgeusia)

**Altri possibili effetti indesiderati**
- 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.

**Segnalazione degli effetti indesiderati**
Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell’Allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## 5. Come conservare Ventavis

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sulla fiala.
Non vi sono istruzioni speciali per la conservazione.

Gli eventuali residui della soluzione di Ventavis rimasti nel nebulizzatore dopo l'inalazione devono essere eliminati.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## 6. Contenuto della confezione e 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 altri componenti sono** trometamolo, etanolo, sodio cloruro, acido cloridrico per l'aggiustamento del pH e acqua per preparazioni iniettabili.

**Descrizione dell'aspetto di Ventavis e contenuto della confezione:**

Ventavis è una soluzione limpida e incolore per nebulizzatore, per inalazione con il nebulizzatore Breelib, I-Neb o Venta-Neb.
Ventavis 10 microgrammi/ml è fornito in fiale incolori, ciascuna contenente 1 ml o 2 ml di soluzione per nebulizzatore.

*Ventavis 10 microgrammi/ml è disponibile nelle seguenti confezioni*:

- Fiale da 1 ml da utilizzare con il nebulizzatore Breelib o I-Neb:
  - Confezione contenente 30 o 42 fiale da utilizzare con il nebulizzatore Breelib e I-Neb.
  - Confezione multipla contenente 168 (4 x 42) fiale da utilizzare con il nebulizzatore Breelib e I-Neb.
  - Confezione multipla contenente 168 (4 x 42) fiale con materiale di consumo Breelib (comprendente 1 boccaglio e 1 camera del nebulizzatore).

Le fiale contenenti 1 ml sono contrassegnate con due anelli colorati (bianco - giallo).

- Fiale da 2 ml da utilizzare con Venta-Neb:
  - Confezione contenente 30, 90, 100 o 300 fiale.
  - Confezione multipla contenente 90 (3 x 30) o 300 (10 x 30) fiale.

Le fiale contenenti 2 ml sono contrassegnate con due anelli colorati (bianco -rosa).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

**Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:**
Bayer AG
51368 Leverkusen
Germania

**Produttore:**
Berlimed S.A.
Francisco Alonso 7
Poligono Industrial Santa Rosa
28806 Alcala de Henares
Madrid
Spagna

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

**België / Belgique / Belgien**
Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11
**България**
Байер България ЕООД
Тел. +359 (0)2-424 72 80
**Česká republika**
Bayer s.r.o.
Tel: +420 266 101 111
**Danmark**
Bayer A/S
Tlf: +45-45 23 50 00
**Deutschland**
Bayer Vital GmbH
Tel: +49 (0)214-30 513 48
**Eesti**
Bayer OÜ
Tel: +372 655 8565
**Ελλάδα**
Bayer Ελλάς ABEE
Τηλ: +30 210 61 87 500
**España**
Bayer Hispania S.L.
Tel: +34-93-495 65 00
**France**
Bayer HealthCare
Tél(N° vert): +33-(0)800 87 54 54
**Hrvatska**
Bayer d.o.o.
Tel: + 385-(0)1-6599 900
**Ireland**
Bayer Limited
Tel: +353 1 216 3300
**Ísland**
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000
**Italia**
Bayer S.p.A.
Tel: +39 02 397 81
**Κύπρος**
NOVAGEM Limited
Τηλ: +357 22 48 38 58
**Latvija**
SIA Bayer
Tel: +371 67 84 55 63
**Lietuva**
UAB Bayer
Tel. +37 05 23 36 868
**Luxembourg / Luxemburg**
Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11
**Magyarország**
Bayer Hungária KFT
Tel.: +36 14 87-41 00
**Malta**
Alfred Gera and Sons Ltd.
Tel: +35 621 44 62 05
**Nederland**
Bayer B.V.
Tel: +31-(0)23 799 1000
**Norge**
Bayer AS
Tlf. +47 23 13 05 00
**Österreich**
Bayer Austria Ges. m. b. H.
Tel: +43-(0)1-711 46-0
**Polska**
Bayer Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 572 35 00
**Portugal**
Bayer Portugal, Lda.
Tel: +351 21 416 42 00
**România**
SC Bayer SRL
Tel: +40 21 529 59 00
**Slovenija**
Bayer d. o. o.
Tel.: +386 (0)1 58 14 400
**Slovenská republika**
Bayer, spol. s r.o.
Tel: +421 2 59 21 31 11
**Suomi/Finland**
Bayer Oy
Puh/Tel: +358 20 785 21
**Sverige**
Bayer AB
Tel: +46 (0) 8 580 223 00

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali: http://www.ema.europa.eu. Inoltre, sono riportati link ad altri siti web su malattie rare e relativi trattamenti terapeutici.

---

**Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:**

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

I pazienti stabilizzati con un tipo di nebulizzatore non devono passare a un altro nebulizzatore senza la stretta supervisione del medico curante, poiché nebulizzatori diversi producono un aerosol con caratteristiche fisiche leggermente differenti e possono rilasciare la soluzione più rapidamente (vedere paragrafo 5.2 del riassunto delle caratteristiche del prodotto).

Per ridurre al minimo l'esposizione accidentale, si raccomanda di mantenere l'ambiente ben ventilato.

- **Breelib**

Per l'uso del nebulizzatore Breelib, seguire le istruzioni per l'uso fornite con il dispositivo.
Versare Ventavis nella camera del nebulizzatore immediatamente prima dell'uso.

| **Dispositivo** | **Medicinale** | **Dose di iloprost al boccaglio** | **Tempo stimato d'inalazione** |
|---|---|---|---|
| Breelib | Ventavis 10 µg /ml (fiala da 1 ml con anelli bianco e giallo) | 2.5 µg | 3 minuti |

- **I-Neb AAD**

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 maglia. Il nebulizzatore I-Neb AAD è idoneo alla somministrazione di Ventavis 10 microgrammi/ml (fiala da 1 ml con anelli bianco e giallo).
Il diametro aerodinamico mediano di massa (*Mass Median Aerodynamic Diameter*, MMAD) delle gocce di aerosol era di 2,1 micrometri.
Questo nebulizzatore monitora 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 erogata dal sistema I-Neb AAD è sotto il controllo della camera del nebulizzatore, in combinazione con un disco di controllo. Ciascuna camera del nebulizzatore è caratterizzata da un colore, a cui corrisponde un disco di controllo colorato.

- Per erogare una dose di **2,5 microgrammi**, usare la camera del nebulizzatore con il **fermo di sicurezza rosso insieme al disco di controllo rosso**.
- Per erogare una dose di **5 microgrammi**, usare la camera del nebulizzatore con il **fermo di sicurezza porpora insieme al disco di controllo porpora**.

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

| **Dispositivo** | **Dose di iloprost al boccaglio** | **Tempo stimato d'inalazione** |
|---|---|---|
| I-Neb AAD | 2,5 microgrammi<br>5 microgrammi | 3,2 min<br>6,5 min |

La seguente tabella fornisce un riassunto delle istruzioni per l'uso di I-Neb con Ventavis:

| **Medicinale** | **Fiala anello colorato** | **Dose** | **I-Neb AAD** | |
|---|---|---|---|---|
| | | | **Fermo della camera del nebulizzatore** | **Disco di controllo** |
| Ventavis 10 µg/ml | fiala da 1 ml anello bianco - giallo | 2,5 µg | rosso | rosso |
| | | 5 µg | porpora | porpora |

- **Venta-Neb**

Anche Venta-Neb, nebulizzatore portatile ad ultrasuoni alimentato a batteria, si è rivelato idoneo per la somministrazione di Ventavis 10 microgrammi/ml. Il valore misurato di MMAD 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 10 microgrammi/ml 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 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.

| **Dispositivo** | **Dose di iloprost al boccaglio** | **Tempo stimato d'inalazione** |
|---|---|---|
| Venta-Neb | 2,5 microgrammi | 4 min |
| | 5 microgrammi | 8 min |

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

**Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore**

**Ventavis 20 microgrammi/ml soluzione per nebulizzazione**
Iloprost

**Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

**Contenuto di questo foglio**


1. Che cos'è Ventavis e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Ventavis
3. Come usare Ventavis
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Ventavis
6. Contenuto della confezione e altre informazioni


## 1. Che cos'è Ventavis e a cosa serve

**Che cos'è Ventavis**
Il principio attivo di Ventavis è iloprost. Esso mima l'azione di una sostanza naturale denominata prostaciclina. Ventavis inibisce il blocco indesiderato o la costrizione dei vasi sanguigni e permette il flusso di una maggiore quantità di sangue nei vasi.

**A cosa serve Ventavis**
Ventavis viene usato per trattare i casi di ipertensione polmonare primaria di grado moderato (PPH) in pazienti adulti. La PPH è un tipo di ipertensione polmonare in cui la causa dell'aumento della pressione sanguigna non è nota.
Questa è una malattia nella quale la pressione sanguigna nei vasi che trasportano il sangue tra il cuore ed i polmoni è troppo elevata.
Ventavis è usato per migliorare la capacità di svolgere attività fisica ed i sintomi.

**Come funziona Ventavis**
Inspirando la soluzione nebulizzata, Ventavis viene portato nei polmoni dove agisce con la massima efficacia a livello dell'arteria che si trova fra il cuore ed i polmoni. Il miglioramento del flusso sanguigno favorisce un miglior apporto di ossigeno nell'organismo e diminuisce lo sforzo per il cuore.

## 2. Cosa deve sapere prima di usare Ventavis

**Non usi Ventavis**
- **se è allergico** a iloprost o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6),
- **se presenta un rischio di emorragia** – ad esempio se lei ha un'ulcera attiva dello stomaco o della prima parte del piccolo intestino (ulcere duodenali), se lei ha avuto una lesione fisica (trauma), se lei è a rischio di emorragie intracraniche,
- **se ha avuto qualche problema con il cuore**, come
  - insufficiente afflusso di sangue al cuore (grave malattia coronarica o angina instabile*)*
    I sintomi possono comprendere il dolore toracico,

  - un attacco di cuore negli ultimi sei mesi,
  - insufficienza cardiaca (scompenso cardiaco) che non è tenuto sotto stretta sorveglianza medica,
  - frequenza cardiaca fortemente instabile,
  - un difetto a carico delle valvole cardiache (presente alla nascita od acquisito) che causa insufficienza cardiaca (non correlata alla ipertensione polmonare),
- **se 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 l'ipertensione polmonare di cui soffre è provocata da un blocco o restringimento delle vene** (malattia occlusiva venosa).

**Avvertenze e precauzioni**
Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di usare Ventavis:

- L' inalazione di Ventavis può provocare difficoltà respiratorie (vedere paragrafo 4), specialmente in pazienti con broncospasmo (improvvisa costrizione dei muscoli nelle pareti delle piccole vie aeree) e respiro sibilante. Informi il medico **se ha un'infezione polmonare, grave asma o malattie croniche a carico dei polmoni** (malattia polmonare ostruttiva cronica). Il medico la controllerà attentamente.
- **La sua pressione sanguigna verrà misurata prima del trattamento e, se è troppo bassa** (inferiore a 85 mmHg come valore massimo), la terapia con Ventavis non deve essere avviata.
- In generale dovrà **stare particolarmente attento ad evitare gli effetti della pressione bassa** come svenimenti e capogiri:
  - Informi il medico se sta assumendo qualsiasi altro farmaco in quanto gli effetti associati con Ventavis possono abbassare ulteriormente la sua pressione sanguigna (vedere più avanti "Altri medicinali e Ventavis").
  - Si alzi lentamente dalla sedia o dal letto.
  - Se lei tende a svenire quando si alza dal letto, può essere utile prendere la prima dose del giorno stando ancora disteso nel letto.
  - Se lei tende a svenire, eviti qualsiasi sforzo eccessivo, per esempio durante l'esercizio fisico; può essere utile inalare Ventavis prima dell'esercizio fisico.
- Gli episodi di svenimento, possono essere dovuti alla sua malattia. Informi il medico se questi episodi peggiorano. Potrà considerare un aggiustamento della dose o cambiare la 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 comprendere gonfiore dei piedi e delle caviglie, respiro affannoso, palpitazioni, necessità di urinare frequentemente durante la notte o edema. Il medico valuterà se cambiare la sua terapia.
- **Se ha difficoltà di respirazione, tosse con sangue e/o sudorazione eccessiva, questi possono essere segni che lei ha dell'acqua nei polmoni** (edema polmonare). Interrompa la terapia con Ventavis e ne parli immediatamente col medico.
  Il medico verificherà la causa dei suoi sintomi e prenderà misure appropriate.
- **Se ha problemi di fegato o se presenta problemi renali gravi che richiedono dialisi**, ne parli con il medico. Le potranno prescrivere dosi graduali o un dosaggio di Ventavis minore rispetto agli altri pazienti (vedere paragrafo 3 "Come usare Ventavis").

**Contatto di Ventavis con la pelle o ingestione di Ventavis**
- NON permetta che la soluzione di Ventavis venga a contatto con la sua pelle o occhi. Se questo dovesse succedere, risciacqui la pelle o gli occhi immediatamente con abbondante acqua.
- NON beva o ingoi la soluzione di Ventavis. Se lei ingoia accidentalmente, beva abbondante acqua e informi il medico.

**Bambini e adolescenti**
La sicurezza e l'efficacia di Ventavis non sono state stabilite nei bambini fino ai 18 anni di età.

**Altri medicinali e Ventavis**
**Informi il medico o il farmacista se sta usando**, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale. Ventavis e certi altri medicinali possono influenzarsi reciprocamente nella loro azione all'interno dell'organismo.

Informi il medico se sta assumendo:

- **Medicinali usati per curare la pressione alta o le malattie del cuore,** come
  – betabloccanti,
  – nitrovasodilatatori,
  – ACE inibitori.
  La sua pressione potrebbe abbassarsi troppo.
  Il medico potrà modificare il dosaggio.

- **Medicinali che rendono il sangue fluido o inibiscono la coagulazione del sangue** fra i quali
  – acido acetilsalicilico (ASA – una sostanza presente in molti medicinali che abbassano la febbre e alleviano i dolori),
  – eparina,
  – anticoagulanti cumarinici, come warfarin o fenprocumone,
  – farmaci antinfiammatori non steroidei,
  – inibitori non selettivi delle fosfodiesterasi, come la pentossifillina,
    – inibitori selettivi delle fosfodiesterasi 3 (PDE 3), come il cilostazolo o l'anagrelide
  – ticlopidina,
  – clopidogrel,
  – antagonisti della glicoproteina IIb/IIIa, come
    – abciximab,
    – eptifibatide,
    – tirofiban,
  - defibrotide
  Il medico la controllerà con attenzione.

Prima di prendere qualsiasi medicinale chieda consiglio al medico o farmacista, che possono darle maggiori informazioni sui medicinali ai quali è necessario fare attenzione o che si devono evitare quando si usa Ventavis.

**Ventavis con cibi e bevande**
Il cibo e le bevande non dovrebbero influire su Ventavis. Tuttavia lei deve evitare di mangiare o bere durante l'inalazione.

**Gravidanza**
- **Se soffre di ipertensione polmonare,** eviti una gravidanza, perché la gravidanza può far peggiorare la malattia fino a mettere in pericolo la sua vita.
- **Se è possibile che rimanga incinta,** utilizzi una contraccezione affidabile sin dall'inizio del trattamento e durante lo stesso**.**
- **Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza** chieda immediatamente consiglio al medico prima di prendere questo medicinale. Ventavis deve essere utilizzato durante la gravidanza solo se il medico decide che il potenziale beneficio supera il potenziale rischio per lei e per il feto.

**Allattamento**
Non è noto se Ventavis passi nel latte materno. Il rischio potenziale per i lattanti non può essere escluso e quindi è preferibile evitare l'allattamento con latte materno durante la terapia con Ventavis.

Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

**Neonati, bambini e donne in gravidanza non devono essere nello stesso locale mentre sta inalando Ventavis.**

**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 questi effetti.

**Ventavis contiene etanolo**
Ventavis 20 microgrammi/ml contiene 1,62 mg di alcol (etanolo) in ciascun ml che è equivalente a 0,162% (p/v). Il quantitativo di 1,62 mg di alcol in 1 ml di questo medicinale è equivalente a meno di 1 ml di birra o di vino.
La piccola quantità di alcol in questo medicinale non produrrà effetti rilevanti.

## 3. Come usare Ventavis

La terapia con Ventavis deve essere avviata esclusivamente da parte di un medico esperto nel trattamento dell'ipertensione polmonare.

**Quanto Ventavis si deve inalare e per quanto tempo**

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico.

La dose di Ventavis e la durata del trattamento adatte a lei dipendono dalle sue condizioni individuali. Il medico la consiglierà in proposito. Non modifichi la dose raccomandata senza aver prima consultato il medico.

Diversi dispositivi di nebulizzazione possono essere utilizzati per somministrare Ventavis 20µg/ml.

- **Nebulizzatore Breelib**

Se inizia il trattamento con Ventavis o se in precedenza ha utilizzato un dispositivo diverso, la prima inalazione va effettuata con Ventavis 10 microgrammi/ml (fiala da 1 ml con anelli bianco e giallo). Se tollera bene questa dose, l'inalazione successiva sarà con Ventavis 20 microgrammi/ml (fiala con anelli giallo e rosso). Dovrà poi proseguire con questa dose.

Se non tollera l'inalazione di Ventavis 20 microgrammi/ml, consulti il medico, che potrà prescriverle Ventavis 10 microgrammi/ml (fiala da 1 ml).

**La maggior parte delle persone avrà da 6 a 9 sedute inalatorie** distribuite nell'arco della giornata. La durata di ciascuna seduta inalatoria con Breelib è in genere di circa 3 minuti.

Quando inizia a usare il nebulizzatore Breelib, medico supervisionerà il trattamento per assicurarsi che lei tolleri la dose e la velocità d'inalazione.

- **Nebulizzatore I-Neb**

Poiché i suoi tempi di inalazione con Ventavis 10 microgrammi/ml (fiala da 1 ml con anelli bianco e giallo) sono stati ripetutamente prolungati, il medico ha deciso di passare a
Ventavis 20 microgrammi/ml.

Ventavis 20 microgrammi/ml ha una concentrazione doppia rispetto a Ventavis 10 microgrammi/ml. Il principio attivo può essere erogato più rapidamente nei polmoni.
Il passaggio da Ventavis 10 microgrammi/ml a Ventavis 20 microgrammi/ml verrà effettuato sotto la supervisione del medico, che controllerà come tollera la concentrazione maggiore.

La dose dovrà essere somministrata da 6 a 9 volte al giorno, in base al fabbisogno e alla tollerabilità individuali.

A seconda del fabbisogno individuale, Ventavis può essere utilizzato per il trattamento prolungato.

**Se ha problemi ai reni o al fegato**

Nei pazienti con problemi renali lievi o moderati (pazienti con clearance della creatinina >30 ml/min) non è necessario modificare la dose.

In caso di gravi problemi renali che rendono necessaria la dialisi o di malattie del fegato, il medico inizierà gradualmente la terapia con Ventavis e potrà prescriverle un numero minore di inalazioni al giorno. Inizi la terapia inalando 2,5 microgrammi di iloprost utilizzando Ventavis 10 microgrammi/ml (fiala da 1 ml on anelli bianco e giallo). Applichi un intervallo di 3 - 4 ore fra le somministrazioni (ciò corrisponde a un massimo di 6 somministrazioni al giorno). In seguito, il medico potrà ridurre con cautela gli intervalli di somministrazione, a seconda di come tollera il trattamento. Se il medico decide di aumentare la dose fino a un massimo di 5 microgrammi, inizialmente devono nuovamente essere rispettati gli intervalli di 3 - 4 ore, che potranno essere ridotti a seconda di come tollera il trattamento.

Se ha l'impressione che l'effetto di Ventavis sia troppo forte o troppo debole **si rivolga al medico o al farmacista.**
Chieda al medico che qualcuno l'aiuti a familiarizzare con l'uso del nebulizzatore. Non passi ad un altro tipo di nebulizzatore senza consultare il medico che la sta curando.

**Come effettuare l'inalazione**

Per ogni sessione di inalazione deve essere usata una nuova fiala di Ventavis. Immediatamente prima di iniziare l'inalazione, rompere la fiala di vetro e
versare la soluzione nella camera del nebulizzatore, seguendo le istruzioni per l'uso del nebulizzatore.

Si attenga scrupolosamente alle istruzioni fornite con il dispositivo, in particolare quelle relative all'igiene e alla pulizia del nebulizzatore.

Prenda Ventavis seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico.
- La soluzione per nebulizzatore di Ventavis 20 microgrammi/ml deve essere inalata attraverso i nebulizzatori prescritti dal medico (i nebulizzatori Breelib o I-Neb AAD).
- Il nebulizzatore trasforma la soluzione di Ventavis in un aerosol che lei inspira attraverso la bocca.
- Per l'inalazione lei deve utilizzare un boccaglio per evitare che Ventavis venga a contatto con la pelle. Non usi una mascherina.
- Segua attentamente anche ogni istruzione relativa al dispositivo di erogazione fornita dal produttore. Consulti il medico o il farmacista in caso di dubbio.
- Gli eventuali residui della soluzione di Ventavis rimasti nel nebulizzatore dopo l'inalazione devono essere eliminati (vedere paragrafo 5).

<u>Ventilazione della stanza</u>
Si accerti di ventilare o arieggiare la stanza nella quale lei ha assunto Ventavis. Altre persone potrebbero accidentalmente assumere Ventavis attraverso l'aria della stanza. In particolare, neonati, bambini e donne incinte non devono essere nello stesso locale mentre sta inalando Ventavis.

- **Breelib**

Versare Ventavis nella camera del nebulizzatore immediatamente prima dell'uso, seguendo le istruzioni per l'uso del nebulizzatore.

| **Dispositivo** | **Medicinale** | **Dose di iloprost al boccaglio** | **Tempo stimato d'inalazione** |
|---|---|---|---|
| Breelib | Ventavis 20 µg/ml (fiala da 1 ml con anelli giallo e rosso) | 5 µg | 3 minuti |

- **I-Neb AAD**

1. Immediatamente prima di inalare, prendere la fiala di Ventavis 20 microgrammi/ml contrassegnata con i colori giallo – rosso, rompere la fiala di vetro e versare l'intero contenuto di 1 ml nella camera colore oro del nebulizzatore.
2. La dose prestabilita erogata dal nebulizzatore I-Neb AAD è sotto il controllo della camera del nebulizzatore, in combinazione con un disco di controllo.
   Per Ventavis **20 microgrammi/ml (dose di 5 microgrammi)**, usare la camera del nebulizzatore con il **fermo di sicurezza oro insieme al disco di controllo oro**.
3. Per essere certi di ricevere la dose prescritta, verifichi il colore della camera del nebulizzatore e del disco di controllo. Essi devono avere lo stesso colore.

Poiché il nebulizzatore I-Neb AAD può essere utilizzato sia per Ventavis 10 microgrammi/ml che per Ventavis 20 microgrammi/ml, nella tabella seguente è riportato un riassunto delle istruzioni per l'utilizzatore di I-Neb per le due concentrazioni di Ventavis:

| **Medicinale** | **Fiala anello colorato** | **Dose** | **I-Neb AAD** | |
|---|---|---|---|---|
| | | | **Fermo della camera del nebulizzatore** | **Disco di controllo** |
| Ventavis 10 µg/ml | fiala da 1 ml anello bianco - giallo | 2,5 µg | rosso | rosso |
| | | 5 µg | porpora | porpora |
| Ventavis 20 µg/ml | fiala da 1 ml anello giallo - rosso | 5 µg | oro | oro |

Per ulteriori particolarilegga il manuale di istruzioni del nebulizzatore o si rivolga al medico.

**Se usa più Ventavis di quanto deve**
L'uso di più Ventavis di quanto prescritto può comportare capogiri, mal di testa, arrossamento del volto, nausea (sensazione di malessere) dolore alla mandibola o alla schiena.
Potranno anche verificarsi un aumento od un abbassamento della pressione sanguigna, bradicardia (rallentamento del battito cardiaco), tachicardia (accelerazione del battito cardiaco), vomito, diarrea o dolori agli arti. Se si verificasse qualsiasi di questi sintomi quando lei ha assunto più Ventavis di quanto avrebbe dovuto, lei deve:

- interrompere la seduta inalatoria
- rivolgersi al medico

Il medico la controllerà e tratterà i sintomi riscontrati. Un antidoto specifico non è noto.
**Se dimentica di usare Ventavis**
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.

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

## 4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

I seguenti **effetti indesiderati gravi** possono manifestarsi. In questo caso consulti immediatamente il medico.

**Molto comune** (può interessare più di 1 persona su 10):
Gli eventi emorragici (soprattutto perdite di sangue dal naso (epistassi ) ed emissione di sangue proveniente dall'apparato respiratorio con la tosse (emottisi), possono verificarsi molto comunemente, in particolare se assume anche medicinali che fluidificano il sangue (anticoagulanti).Il rischio di sanguinamento può aumentare nei pazienti che ricevono contemporaneamente inibitori dell'aggregazione piastrinica o anticoagulanti (vedere anche paragrafo 2). Molto raramente sono stati segnalati casi fatali, tra cui casi di sanguinamento nel cervello (emorragia cerebrale ed intracranica).

**Comune** (può interessare fino a 1 persona su 10):
- Lo svenimento (sincope) è un sintomo della sua malattia ma si può manifestare anche durante il trattamento con Ventavis (vedere anche paragrafo 2 "Avvertenze e precauzioni" per consigli su cosa fare per evitarlo).
- Riduzione della pressione arteriosa (ipotensione)

**Non nota** (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):
- Broncospasmo (improvvisa costrizione dei muscoli nelle pareti delle piccole vie aeree) e respiro sibilante (vedere anche paragrafo 2 "Avvertenze e precauzioni")

Qui di seguito vengono elencati altri effetti indesiderati in ordine di frequenza:

**Molto comune:** può interessare più di 1 persona su 10
- dilatazione dei vasi sanguigni (vasodilatazione). I sintomi possono essere vampate di calore o arrossamento del volto.
- fastidio o dolore al petto
- tosse
- cefalea
- nausea
- dolore mandibolare o spasmo dei muscoli della mandibola (trisma)
- gonfiore degli arti (edema periferico)

**Comune:** può interessare fino a 1 persona su 10
- difficoltà respiratorie (dispnea)
- vertigini
- vomito
- diarrea
- dolore alla deglutizione (irritazione faringolaringea)
- irritazione della gola
- irritazione alla bocca e alla lingua, accompagnata da dolore
- eruzioni cutanee
- battito cardiaco rapido (tachicardia)

- percezione di un battito cardiaco rapido o forte (palpitazioni)

**Non nota:** la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili.
- riduzione del numero di piastrine nel sangue (trombocitopenia)
- ipersensibilità (es. allergia)
- disturbi del gusto (disgeusia)

**Altri possibili effetti indesiderati**
- 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.

**Segnalazione degli effetti indesiderati**
Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## 5. Come conservare Ventavis

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sulla fiala.
Non vi sono istruzioni speciali per la conservazione.

Gli eventuali residui della soluzione di Ventavis rimasti nel nebulizzatore dopo l'inalazione devono essere eliminati.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## 6. Contenuto della confezione e altre informazioni

**Cosa contiene Ventavis:**

- **Il principio attivo** è iloprost.

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

- **Gli altri componenti** sono trometamolo, etanolo, sodio cloruro, acido cloridrico per l'aggiustamento del pH e acqua per preparazioni iniettabili.

**Descrizione dell'aspetto di Ventavis e contenuto della confezione:**

Ventavis è una soluzione per nebulizzatore limpida, da incolore a leggermente giallognola, per nebulizzatore, per inalazione con il nebulizzatore Breelib o I-Neb.
Ventavis 20 microgrammi/ml è fornito in fiale incolori contenente ciascuna 1 ml di soluzione per nebulizzatore**.**

*Ventavis 20 microgrammi/ml è disponibile nelle seguenti confezioni*:
- Confezione contenente 30 fiale o 42 fiale da utilizzare con il nebulizzatore Breelib e I-Neb.
- Confezione multipla contenente 168 (4 x 42) fiale da utilizzare con il nebulizzatore Breelib e I-Neb.
- Confezione multipla contenente 168 (4 x 42) fiale con materiale di consumo Breelib (comprendente 1 boccaglio e 1 camera del nebulizzatore).

Le fiale contenenti 1 ml sono contrassegnate con due anelli colorati (giallo - rosso).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

**Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:**
Bayer AG
51368 Leverkusen
Germania

**Produttore:**
Berlimed S.A.
Francisco Alonso 7
Poligono Industrial Santa Rosa
28806 Alcala de Henares
Madrid
Spagna

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

**België / Belgique / Belgien**
Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11
**България**
Байер България ЕООД
Тел. +359 (0)2-424 72 80
**Česká republika**
Bayer s.r.o.
Tel: +420 266 101 111
**Danmark**
Bayer A/S
Tlf: +45-45 23 50 00
**Deutschland**
Bayer Vital GmbH
Tel: +49 (0)214-30 513 48
**Eesti**
Bayer OÜ
Tel: +372 655 8565
**Ελλάδα**
Bayer Ελλάς ABEE
Τηλ: +30 210 61 87 500
**España**
Bayer Hispania S.L.
Tel: +34-93-495 65 00
**France**
Bayer HealthCare
Tél(N° vert): +33-(0)800 87 54 54
**Hrvatska**
Bayer d.o.o.
Tel: + 385-(0)1-6599 900
**Ireland**
Bayer Limited
Tel: +353 1 216 3300
**Ísland**
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000
**Italia**
Bayer S.p.A.
Tel: +39 02 397 81
**Κύπρος**
NOVAGEM Limited
Τηλ: +357 22 48 38 58
**Latvija**
SIA Bayer
Tel: +371 67 84 55 63
**Lietuva**
UAB Bayer
Tel. +37 05 23 36 868
**Luxembourg / Luxemburg**
Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11
**Magyarország**
Bayer Hungária KFT
Tel.: +36 14 87-41 00
**Malta**
Alfred Gera and Sons Ltd.
Tel: +35 621 44 62 05
**Nederland**
Bayer B.V.
Tel: +31-(0)23 799 1000
**Norge**
Bayer AS
Tlf. +47 23 13 05 00
**Österreich**
Bayer Austria Ges. m. b. H.
Tel: +43-(0)1-711 46-0
**Polska**
Bayer Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 572 35 00
**Portugal**
Bayer Portugal, Lda.
Tel: +351 21 416 42 00
**România**
SC Bayer SRL
Tel: +40 21 529 59 00
**Slovenija**
Bayer d. o. o.
Tel.: +386 (0)1 58 14 400
**Slovenská republika**
Bayer, spol. s r.o.
Tel: +421 2 59 21 31 11
**Suomi/Finland**
Bayer Oy
Puh/Tel: +358 20 785 21
**Sverige**
Bayer AB
Tel: +46 (0) 8 580 223 00

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali: http://www.ema.europa.eu.
Inoltre, sono riportati link ad altri siti web su malattie rare e relativi trattamenti terapeutici.

---

**Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:**

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

I pazienti stabilizzati con un tipo di nebulizzatore non devono passare a un altro nebulizzatore senza la stretta supervisione del medico curante, poiché nebulizzatori diversi producono un aerosol con caratteristiche fisiche leggermente differenti e possono rilasciare la soluzione più rapidamente (vedere paragrafo 5.2 del riassunto delle caratteristiche del prodotto).

Per ridurre al minimo l'esposizione accidentale, si raccomanda di mantenere l'ambiente ben ventilato.

- **Breelib**

Per l'uso del nebulizzatore Breelib, seguire le istruzioni per l'uso fornite con il dispositivo.
Versare Ventavis nella camera del nebulizzatore immediatamente prima dell'uso.

| **Dispositivo** | **Medicinale** | **Dose di iloprost al boccaglio** | **Tempo stimato di inalazione** |
|---|---|---|---|
| Breelib | Ventavis 20 µg/ml (fiala da 1 ml con anelli giallo e rosso) | 5 µg | 3 minuti |

- **I-Neb AAD**

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 maglia. Questo nebulizzatore monitora il pattern respiratorio per determinare gli intervalli di rilascio dell'aerosol necessari per erogare la dose prestabilita di 5 microgrammi di iloprost della soluzione per nebulizzazione Ventavis 20 microgrammi/ml (fiala da 1 ml con anelli giallo e rosso).

Il nebulizzatore rilascia 5 mg di iloprost al boccaglio. Il diametro aerodinamico mediano di massa (*Mass Median Aerodynamic Diameter*, MMAD) dell'aerosol è fra 1 e 5 micrometri.

Per l'uso del sistema I-Neb AAD, seguire le seguenti istruzioni.
La dose erogata dal sistema I-Neb AAD è sotto il controllo della camera del nebulizzatore, in combinazione con un disco di controllo. Ciascuna camera del nebulizzatore è caratterizzata da un colore, a cui corrisponde un disco di controllo colorato.

Per ciascuna seduta inalatoria con I-Neb AAD, trasferire immediatamente prima dell'uso il contenuto di una fiala di Ventavis 20 microgrammi/ml da 1 ml, contrassegnata con due anelli colorati (giallo – rosso), nella camera del nebulizzatore appropriata, con il fermo **di sicurezza color oro con un disco di controllo color oro.**

Poiché il sistema I-Neb AAD può essere utilizzato sia per Ventavis 10 microgrammi/ml che per Ventavis 20 microgrammi/ml, nella tabella seguente è riportato un riassunto delle istruzioni per l'utilizzatore di I-Neb per le due concentrazioni di Ventavis.

| **Medicinale** | **Fiala anelli colorati** | **Dose** | **I-Neb AAD** | |
|---|---|---|---|---|
| | | | **Fermo di sicurezza della camera del nebulizzatore** | **Disco di controllo** |
| Ventavis 10 µg /ml | fiala da1 ml anello bianco - giallo | 2,5 µg | rosso | rosso |
| | | 5 µg | porpora | porpora |
| Ventavis 20 µg /ml | fiala da 1 ml anello giallo - rosso | 5 µg | oro | oro |

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