

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ventavis 10 mikrogramów/ml – roztwór do inhalacji z nebulizatora

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu zawiera 10 mikrogramów iloprostu (w postaci trometamolu iloprostu).

Każda ampułka z 1 ml roztworu zawiera 10 mikrogramów iloprostu.

Każda ampułka z 2 ml roztworu zawiera 20 mikrogramów iloprostu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: etanol 96% 0,81 mg/ml.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do inhalacji z nebulizatora.

Klarowny, bezbarwny roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

W celu poprawy wydolności wysiłkowej i zmniejszenia objawów u pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem płucnym, zakwalifikowanych do III klasy czynnościowej według klasyfikacji NYHA.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Ventavis powinien rozpocząć i monitorować wyłącznie lekarz mający doświadczenie w leczeniu nadciśnienia płucnego.

Produkt Ventavis jest przeznaczony do inhalacji z nebulizatora (patrz punkt 6.6).

Leczenie skojarzone należy dostosować do indywidualnych potrzeb (patrz punkt 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji).

Dawkowanie

Dorośli

Dawka na jedną inhalację:

Rozpoczynając leczenie produktem Ventavis pierwsza dawka iloprostu podawana w inhalacji powinna wynosić 2,5 mikrograma (podawanego przez ustnik nebulizatora). W przypadku dobrej tolerancji dawkę należy zwiększyć do 5,0 mikrogramów i utrzymać takie dawkowanie. W przypadku słabej tolerancji dawki 5,0 mikrogramów dawka ta powinna być zmniejszona do 2,5 mikrograma.

Sposób podawania

Wykazano, że do podawania produktu Ventavis dobrze sprawdzają się dwa systemy nebulizatorów napędzanych sprężonym powietrzem – HaloLite i Prodose. W przypadku obu tych systemów masowa mediana aerodynamicznej średnicy (ang. mass median aerodynamic diameter - MMAD) kropelek aerozolu dla iloprostu mieści się w zakresie 2,6-2,7 mikrometrów. Przy każdej inhalacji, bezpośrednio przed użyciem, należy przenieść do komory lekowej nebulizatora zawartość jednej ampułki zawierającej 2 ml roztworu do inhalacji Ventavis. HaloLite i Prodose to systemy dozymetryczne. Po

podaniu wcześniej ustawionej dawki ich działanie zostaje wstrzymane. Czas inhalacji jest uzależniony od parametrów wzorca oddechowego pacjenta.

Urządzenie	Dawka iloprostu w ustniku	Szacowany czas inhalacji (częstość 15 oddechów na minutę)
HaloLite	2,5 mikrograma 5 mikrogramów	4 do 5 minut 8 do 10 minut
Prodose	2,5 mikrograma 5 mikrogramów	4 do 5 minut 8 do 10 minut

W celu podania 5 mikrogramów iloprostu zaleca się przeprowadzenie dwóch inhalacji z wcześniej ustawioną dawką 2,5 mikrograma, po napełnieniu zawartością jednej ampułki, zawierającej 2 ml roztworu do inhalacji z nebulizatora Ventavis, oznaczonej dwoma kolorowymi pierścieniami (biały - różowy).

Wykazano także, że produkt Ventavis można podawać, stosując Venta-Neb — ultradźwiękowy przenośny nebulizator o zasilaniu bateryjnym. Zmierzona wartość MMAD kropelek aerozolu wyniosła 2,6 mikrometrów.

Bezpośrednio przed każdym zabiegiem inhalacji, do komory na lek w nebulizatorze, należy wprowadzić zawartość jednej ampułki, zawierającej 2 ml roztworu do inhalacji z nebulizatora Ventavis, oznaczonej dwoma kolorowymi pierścieniami (biały - różowy).

Można stosować dwa rodzaje programów:

P1 Program 1: 5,0 mikrogramów substancji czynnej w ustniku; 25 inhalacji.

P2 Program 2: 2,5 mikrograma substancji czynnej w ustniku; 10 inhalacji.

Wyboru ustalonego programu dokonuje lekarz.

Aparat Venta-Neb wizualnie i akustycznie sygnalizuje moment inhalacji, działanie nebulizatora zostaje zatrzymane po podaniu ustalonej dawki.

Aby uzyskać optymalny rozmiar cząstek produktu Ventavis, należy posłużyć się zielonym deflektorem. Szczegółowe informacje przedstawiono w instrukcji obsługi nebulizatora Venta-Neb.

Urządzenie	Dawka iloprostu w ustniku	Szacowany czas inhalacji
Venta-Neb	2,5 mikrograma 5 mikrogramów	4 minuty 8 minut

Aparat I-Neb AAD jest przenośnym ręcznym systemem do nebulizacji z technologią wibrującej siatki. System ten wytwarza kropelki za pomocą ultradźwięków, które wymuszają przejście roztworu przez siatkę. Wykazano, że nebulizator I-Neb AAD jest również odpowiedni do podawania produktu Ventavis. Zmierzona wartość MMAD kropelek aerozolu wyniosła 2,1 mikrometra. Nebulizator monitoruje wzorzec oddechowy w celu określenia czasu rozpylenia, koniecznego do podania wstępnie ustalonej dawki 2,5 mikrograma lub 5 mikrogramów iloprostu.

Ustalona wstępnie dawka w aparacie I-Neb AAD jest kontrolowana przez komorę przeznaczoną na lek, wraz z dyskiem kontrolnym. Są dwie różne komory na lek, oznaczone innymi kolorami. Do każdej komory na lek przyporządkowane są dyski kontrolne oznaczone odpowiednimi kolorami: Dla dawki 2,5 mikrograma używana jest komora na lek z czerwoną zasuwką i czerwonym dyskiem kontrolnym.

Dla dawki 5 mikrogramów używana jest komora na lek z purpurową zasuwką i purpurowym dyskiem kontrolnym.

Podczas każdej inhalacji z użyciem aparatu do nebulizacji I-Neb AAD, zawartość jednej ampułki 1 ml produktu Ventavis, oznaczonej dwoma kolorowymi pierścieniami (biały - żółty), zostanie bezpośrednio przed użyciem przeniesiona do odpowiedniej komory nebulizatora przeznaczonej na lek.

Urządzenie	Dawka iloprostu w ustniku	Szacowany czas inhalacji
I-Neb AAD	2,5 mikrograma 5 mikrogramów	3,2 minuty 6,5 minuty

Ponieważ wykazano, że nebulizator I-Neb wytwarza aerozol, którego fizyczne właściwości nieznacznie różnią się od aerozoli wytwarzanych w urządzeniach typu HaloLite, Prodose i VentaNeb oraz szybciej przenosi roztwór (patrz punkt 5.2), pacjenci leczeni za pomocą jednego typu nebulizatora, nie powinni zmieniać jego rodzaju bez nadzoru lekarza prowadzącego.

Nie ustalono skuteczności i tolerancji iloprostu podawanego za pomocą innych systemów nebulizacji z odmienną charakterystyką nebulizacji roztworu iloprostu.

Dawka dobową:

Dawkę przeznaczoną na jedną inhalację, należy podawać 6 do 9 razy na dobę, zgodnie z indywidualnymi potrzebami i tolerancją pacjenta.

Czas trwania leczenia:

Czas trwania leczenia zależy od stanu klinicznego pacjenta i oceny lekarza. W przypadku pogorszenia się stanu zdrowia pacjentów podczas stosowania tego leczenia, należy rozważyć dożylnie leczenie prostacykliną.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Wydalanie iloprostu z organizmu jest spowolnione u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

W przypadku takich pacjentów, aby nie dopuścić do niepożądanego kumulacji leku w ciągu dnia, należy zachować szczególną ostrożność podczas początkowego dostosowywania dawki leku. Początkowo należy podawać dawki 2,5 mikrograma, zachowując 3-4-godzinny przerwę między kolejnymi aplikacjami leku (odpowiada to podawaniu leku maksymalnie 6 razy na dobę). Następnie przerwy w dawkowaniu można ostrożnie skracać na podstawie indywidualnej tolerancji leku przez pacjenta. Jeśli wskazane jest dalsze zwiększenie dawki do 5,0 mikrogramów, ponownie należy zastosować 3-4-godzinne przerwy między dawkami, a następnie skracać je zależnie od indywidualnej tolerancji leku przez pacjenta. Kumulacja iloprostu w następstwie kilkudniowego leczenia jest mało prawdopodobna, z uwagi na nocne przerwy w podawaniu produktu.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Nie ma potrzeby dostosowywania dawki u pacjentów z klirens kreatyniny > 30 ml/min (określonym na podstawie stężenia kreatyniny w surowicy krwi metodą Cockrofta i Gaulta). Pacjentów z klirens kreatyniny ≤ 30 ml/min nie poddawano ocenie w badaniach klinicznych. Dane dotyczące iloprostu podawanego dożylnie wskazują, że jego wydalenie jest spowolnione u pacjentów z niewydolnością nerek wymagającą dializy. Dlatego należy stosować takie same zalecenia dotyczące dawkowania jak u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz powyżej).

Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzono szczegółowych badań kontrolowanych produktu Ventavis u dzieci i młodzieży.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

- Stany, w których wpływ produktu Ventavis na płytki krwi może zwiększyć ryzyko krwotoku (np. aktywne wrzody trawienne, uraz, krwotok wewnątrzczaszkowy).
- Ciężka choroba niedokrwienna serca lub niestabilna dławica piersiowa.
- Zawał mięśnia sercowego przebyty w ciągu ostatnich 6 miesięcy.
- Niewyrównana niewydolność serca niekontrolowana przez lekarza.
- Ciężkie zaburzenia rytmu serca.
- Zaburzenia naczyniowo-mózgowe (np. przejściowe niedokrwienie mózgu, udar) przebyte w ciągu ostatnich 3 miesięcy.
- Nadciśnienie płucne spowodowane chorobą zarostową żył.
- Wrodzone lub nabyte wady zastawkowe z istotnymi klinicznie zaburzeniami czynności mięśnia sercowego nie związane z nadciśnieniem płucnym.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Stosowania produktu Ventavis nie zaleca się pacjentom z niestabilnym nadciśnieniem płucnym z zaawansowaną prawokomorową niewydolnością serca. W przypadku pogorszenia się lub zaostrzenia prawokomorowej niewydolności serca należy rozważyć zastosowanie innego leczenia.

Rozpoczynając podawanie produktu Ventavis należy sprawdzić ciśnienie tętnicze krwi. Należy zachować ostrożność podczas podawania leku pacjentom z niskim ciśnieniem tętniczym krwi i u pacjentów z niedociśnieniem ortostatycznym lub otrzymujących leki zmniejszające ciśnienie krwi, aby nie dopuścić do dalszego zmniejszenia ciśnienia - hipotonii. Nie należy rozpoczynać podawania produktu Ventavis pacjentom ze skurczowym ciśnieniem tętniczym krwi poniżej 85 mmHg. Lekarze powinni wziąć pod uwagę współistniejące choroby lub jednocześnie podawane leki, które mogłyby zwiększać ryzyko niedociśnienia i omdlenia (patrz punkt 4.5).

Działanie iloprostu w inhalacji rozszerzające naczynia w płucach jest krótkotrwałe (1-2 godziny). Omdlenie jest częstym objawem samej choroby i może również pojawić się w trakcie leczenia. Pacjenci, u których występuje omdlenie w związku z nadciśnieniem płucnym, powinni unikać nadmiernego wysiłku, na przykład w trakcie ćwiczeń fizycznych. Przed wysiłkiem fizycznym korzystna może być inhalacja leku. Zwiększone występowanie omdleń może świadczyć o nieprawidłowościach terapeutycznych, niedostatecznej skuteczności i (lub) nasileniu choroby. Należy wówczas rozważyć dostosowanie i (lub) zmianę terapii (patrz punkt 4.8).

Inhalacja produktu Ventavis może pociągać za sobą ryzyko wystąpienia skurczów oskrzeli u pacjentów z nadwrażliwością oskrzelową (patrz punkt 4.8 Działania niepożądane). Ponadto, nie ustalono korzyści stosowania produktu Ventavis u pacjentów ze współistniejącą przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) oraz ciężką astmą. Pacjentów ze współistniejącymi ostrymi zakażeniami płuc, POChP i ciężką astmą należy uważnie obserwować.

Jeśli podczas podawania iloprostu w inhalacji u pacjentów z nadciśnieniem płucnym wystąpią objawy obrzęku płuc, należy rozważyć możliwość współistnienia choroby zarostowej żył płucnych. Lek należy wówczas odstawić.

W razie przerwania terapii produktem Ventavis podawanym w inhalacji nie jest wykluczone ryzyko nawrotu choroby. Po zaprzestaniu terapii, należy bardzo uważnie obserwować pacjenta i rozważyć alternatywną metodę leczenia u poważnie chorych pacjentów.

Dane dotyczące iloprostu podawanego dożylnie wskazują, że jego wydalanie jest spowolnione u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby i u pacjentów z niewydolnością nerek wymagającą dializy (patrz punkt 5.2). Zaleca się ostrożne dostosowywanie początkowej dawki z zachowaniem 3-4-godzinnych przerw między dawkami (patrz punkt 4.2).

Podczas długotrwałego, trwającego do roku leczenia psów klatratem iloprostu podawanym doustnie, wystąpiło niewielkie zwiększenie stężenia glukozy w surowicy krwi na czczo. Nie można wykluczyć, że podczas długotrwałego leczenia produktem Ventavis objaw ten wystąpi także u ludzi.

Aby zminimalizować możliwość niezamierzonej ekspozycji na lek, zaleca się podawanie produktu Ventavis w inhalacji za pomocą nebulizatorów z systemem uwalniania leku wyzwalanym przez wdech pacjenta (takich jak HaloLite/Prodose, I-Neb) oraz zapewnienie odpowiedniej wentylacji pomieszczenia.

Ventavis roztwór do inhalacji z nebulizatora nie powinien stykać się ze skórą i oczami. Należy unikać doustnego spożycia roztworu Ventavis. W trakcie nebulizacji nie wolno stosować maski na twarz i należy używać tylko ustnika.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Iloprost może nasilać działanie leków rozszerzających naczynia, obniżających ciśnienie i w konsekwencji powodujących ryzyko wystąpienia niedociśnienia (patrz punkt 4.4). Zalecana jest ostrożność w przypadku jednoczesnego podawania produktu Ventavis z innymi lekami obniżającymi ciśnienie lub rozszerzającymi naczynia, ponieważ może być konieczne dostosowanie dawki. Ze względu na to, że iloprost hamuje czynność płytek krwi, jego stosowanie z innymi środkami przeciwzakrzepowymi (takimi jak heparyna, pochodne kumaryny) lub z innymi inhibitorami agregacji płytek krwi (takimi jak kwas acetylosalicylowy, niesteroidowe leki przeciwzapalne, tyklopidyna, kłopidogrel, antagoniści glikoproteiny IIb/IIIa: abcyksymab, eptifibatyd i tyrofiban) mogą zwiększać ryzyko krwawień. Zaleca się obserwację pacjentów przyjmujących leki przeciwzakrzepowe lub inne inhibitory agregacji płytek krwi zgodnie z ogólnie przyjętą praktyką medyczną. Dożylna infuzja iloprostu nie ma wpływu ani na właściwości farmakokinetyczne wielokrotnych dawek doustnych digoksyny, ani na farmakokinetykę jednocześnie podawanego pacjentom tkankowego aktywatora plazminogenu (t-PA). Choć nie przeprowadzono żadnych badań klinicznych, badania *in vitro* dotyczące hamowania aktywności enzymów cytochromu P450 przez iloprost wskazują, że nie ma on istotnego wpływu na hamowanie metabolizmu leków przebiegającego z udziałem tych enzymów.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Płodność

Badania na zwierzętach nie wykazały szkodliwego wpływu iloprostu na płodność.

Ciąża

Badania na zwierzętach wykazały wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania iloprostu u kobiet w okresie ciąży.

Uwzględniając potencjalne korzyści dla matki, stosowanie produktu Ventavis w okresie ciąży można rozważyć u tych kobiet, które zdecydują się na kontynuację ciąży, mimo ryzyka nadciśnienia płucnego

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy iloprost/metabolity przenikają do mleka ludzkiego. U szczurów obserwowano bardzo niskie stężenia iloprostu w mleku (patrz punkt 5.3). Nie można wykluczyć potencjalnego ryzyka dla karmionego piersią dziecka i zaleca się unikanie karmienia piersią podczas leczenia produktem Ventavis.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Rozpoczynając leczenie należy zachować ostrożność do czasu ustalenia ewentualnych objawów niepożądanych u danego pacjenta. Jeśli u pacjentów występują objawy niedociśnienia (takie jak zawroty głowy), może to poważnie wpływać na zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Po podaniu iloprostu, poza miejscowymi działaniami niepożądanymi wynikającymi z jego podania za pomocą inhalacji, takimi jak kaszel, występują działania niepożądane związane z właściwościami farmakologicznymi prostacyklin.

Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi ($\geq 20\%$) w trakcie badań klinicznych były: rozszerzenie naczyń (w tym niedociśnienie), ból głowy i kaszel. Najcięższymi działaniami niepożądanymi były: niedociśnienie, przypadki krwawień i skurcz oskrzeli.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane przedstawione poniżej określono na podstawie danych zebranych z badań klinicznych fazy II i III z udziałem 131 pacjentów przyjmujących lek oraz danych z nadzoru po wprowadzeniu leku do obrotu. Częstość występowania działań niepożądanych określono następująco: bardzo często ($\geq 1/10$) i często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$). Działania niepożądane, które były zgłaszane tylko w ramach monitorowania bezpieczeństwa farmakoterapii po wprowadzeniu produktu do obrotu i dla których na podstawie danych z badań klinicznych nie mogła być określona częstość występowania, są wymienione w kolumnie „Częstość nieznana”.

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA)	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Przypadki krwawień*§		Małopłytkowość
Zaburzenia układu immunologicznego			Nadwrażliwość
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Zawroty głowy	
Zaburzenia naczyniowe	Rozszerzenie naczyń	Omdlenie (patrz punkt 4.4) Niedociśnienie*	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej / ból w klatce piersiowej Kaszel	Duszność Ból gardła i krtani Podrażnienie gardła	Skurcz oskrzeli* (patrz punkt 4.4)/ świszczący oddech
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	Biegunka Wymioty Podrażnienie jamy ustnej i języka, w tym ból	Zaburzenia smaku
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból szczęki /szczękocisk		

* Zgłaszano przypadki zagrażające życiu i (lub) zakończone zgonem.

§ W populacji pacjentów, w której wysoki odsetek stanowiły osoby przyjmujące jednocześnie leki przeciwzakrzepowe, przypadki krwawień (przeważnie krwawienia z nosa i krwioplucie) zgodnie z oczekiwaniami były bardzo częste (patrz punkt 4.5). Przypadki zakończone zgonem obejmowały krwotok mózgowy i wewnątrzczaszkowy.

Opis wybranych działań niepożądanych

Omdlenie jest częstym objawem samej choroby, ale może również wystąpić w trakcie terapii. Większa częstość występowania omdleń może być związana z zaostrzeniem się choroby lub niedostateczną skutecznością produktu (patrz punkt 4.4).

Obrzęk obwodowy jest bardzo częstym objawem samej choroby, ale może również wystąpić w trakcie terapii. Wystąpienie obrzęku może być związane z zaostrzeniem przebiegu choroby lub niedostateczną skutecznością produktu leczniczego.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Nie zgłoszono żadnego przypadku przedawkowania. W przypadku przedawkowania można spodziewać się reakcji hipotensyjnej i (lub) wazowagalnej, a także bólu głowy, zaczerwienienia twarzy, nudności, wymiotów i biegunki. Możliwe jest zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi, wystąpienie bradykardii lub tachykardii oraz bólu kończyny lub pleców.

Postępowanie

Nie jest znane specyficzne antidotum. Zaleca się przerwanie inhalacji, monitorowanie pacjenta i leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inhibitory agregacji płytek krwi z wyjątkiem heparyny, kod ATC: B01AC11

Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia w wyjątkowych okolicznościach.

Oznacza to, że ze względu na rzadkie występowanie choroby nie było możliwe uzyskanie pełnej informacji dotyczącej tego produktu leczniczego.

Europejska Agencja Leków dokona raz do roku przeglądu wszystkich nowych informacji i, w razie konieczności, ChPL zostanie zaktualizowana.

Iloprost, substancja czynna produktu Ventavis, jest syntetycznym analogiem prostacykliny. W badaniach *in vitro* zaobserwowano następujące działania farmakologiczne:

- Hamowanie agregacji płytek krwi, przylegania płytek krwi i reakcji uwalniania
- Rozszerzenie tętniczek i żyłek
- Wzrost gęstości naczyń włosowatych i zmniejszenie podwyższonej przepuszczalności naczyń wywołanej przez mediatory, takie jak serotonina lub histamina w krążeniu w najmniejszych naczyniach
- Stymulacja endogennego potencjalnego działania fibrynolitycznego

Działania farmakologiczne po podaniu w inhalacji produktu Ventavis:

Bezpośrednie rozszerzenie naczyń łożyska tętniczego płuc występuje z jednoczesną znaczną poprawą ciśnienia w tętnicach płucnych, zmniejszeniem płucnego oporu naczyniowego, zwiększeniem rzutu serca oraz poprawą saturacji mieszanej krwi żyłnej.

W małym, randomizowanym, przeprowadzanym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo 12-tygodniowym badaniu (badanie STEP), 34 pacjentów leczonych bozentanem w dawce 125 mg dwa razy na dobę przez co najmniej 16 tygodni - których stan hemodynamiczny przed

włączeniem do badania był stabilny - tolerowało dodanie iloprostu podawanego wziewnie (do 5 mikrogramów 6 do 9 razy na dobę w czasie aktywności dziennej). Średnia dawka dobową podawaną wziewnie wynosiła 27 mikrogramów, a średnia liczba inhalacji na dobę wynosiła 5,6. Ostre reakcje niepożądane u pacjentów otrzymujących jednocześnie bozentan i iloprost były zgodne z zaobserwowanymi w bardziej obszernym doświadczeniu zebranym podczas badania fazy 3 z udziałem pacjentów otrzymujących tylko iloprost. Nie można wyciągnąć miarodajnych wniosków dowodzących skuteczności tego połączenia, ponieważ wielkość próby była ograniczona i badanie trwało zbyt krótko.

Nie ma dostępnych danych dotyczących badań klinicznych, w których porównywano by bezpośrednio pacjentów podczas ostrej reakcji hemodynamicznej po podaniu dożylnym iloprostu oraz po podaniu wziewnym. Zaobserwowane właściwości hemodynamiczne sugerują ostrą odpowiedź z preferencyjnym oddziaływaniem leczenia wziewnego na naczynia płuc. Rozszerzanie naczyń płuc po każdej inhalacji stabilizuje się w ciągu 1-2 godzin.

Uważa się jednak, że wartość przewidywanej ostrej odpowiedzi hemodynamicznej jest ograniczona, gdyż ostra odpowiedź nie we wszystkich przypadkach koreluje z długotrwałymi korzyściami z leczenia podawanym wziewnie iloprostem.

Skuteczność u dorosłych pacjentów z nadciśnieniem płucnym

Przeprowadzono randomizowane, wieloośrodkowe badanie kliniczne fazy III, metodą podwójnie ślepej próby, z grupą kontrolną placebo (badanie RRA02997) na 203 dorosłych pacjentach (wziewny iloprost: N = 101; placebo n = 102) ze stabilnym nadciśnieniem płucnym. Podawany w inhalacji iloprost (lub placebo) dodano do dotychczasowego schematu leczenia pacjentów, który mógł obejmować stosowanie w skojarzeniu leków przeciwzakrzepowych, leków rozszerzających naczynia (np. antagonistów kanału wapniowego), diuretyków, terapii tlenowej i naparstnicy, ale nie PGI₂ (prostacykliny lub jej analogów). U 108 włączonych do badania pacjentów rozpoznano pierwotne nadciśnienie płucne, u 95 zdiagnozowano wtórne nadciśnienie płucne, z czego u 56 pacjentów występowała przewlekła choroba zakrzepowo-zatorowa, u 34 choroba tkanki łącznej (w tym zespół CREST i twardzina skóry), a u 4 brano pod uwagę związek z przyjmowaniem leku zmniejszającego łaknienie. Wartości mierzone podczas wstępnego testu - 6-minutowego marszu, odzwierciedlały umiarkowane ograniczenie wysiłkowe – w grupie otrzymującej iloprost średni dystans wynosił 332 metry (mediana: 340 metrów), a w grupie placebo średnio 315 metrów (mediana: 321 metrów). W grupie otrzymującej iloprost średnia dobową inhalowaną dawkę wynosiła 30 mikrogramów (w zakresie od 12,5 mikrograma do 45 mikrogramów na dobę). Pierwszorzędnym punktem końcowym w ocenie skuteczności zdefiniowanym dla tego badania było kryterium łącznej odpowiedzi składającej się z poprawy wydolności wysiłkowej (test - 6-minutowy marsz) po 12 tygodniach o co najmniej 10% w porównaniu z wartością wyjściową oraz poprawa o co najmniej jedną klasę NYHA po 12 tygodniach w porównaniu z wartością wyjściową, oraz brak pogorszenia nadciśnienia płucnego lub zgonu przed upływem 12 tygodni. Wskaźnik odpowiedzi na iloprost wyniósł 16,8% (17/101), a wskaźnik odpowiedzi w grupie placebo wyniósł 4,9% (5/102) (p = 0,007).

W grupie otrzymującej iloprost średnia zmiana dystansu w odniesieniu do wartości wyjściowej po 12 tygodniach leczenia w 6-minutowym teście chodzenia obejmowała wydłużenie dystansu o 22 metry (-3,3 metra w grupie placebo, brak danych o zgonach lub brakujących wartościach).

W grupie otrzymującej iloprost klasa NYHA uległa poprawie u 26% pacjentów (placebo: 15%) (p = 0,32), u 67,7% pacjentów pozostała bez zmian (placebo: 76%), a pogorszyła się u 6,3% pacjentów (placebo: 9%). Inwazyjna ocena parametrów hemodynamicznych była dokonana podczas wizyty początkowej i po 12 tygodniach leczenia.

Analiza podgrupy wykazała, że nie zaobserwowano działania terapeutycznego w porównaniu do placebo w teście 6-minutowego marszu w podgrupie pacjentów z wtórnym nadciśnieniem płucnym. W podgrupie 49 pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem płucnym, otrzymujących wziewnie iloprost przez 12 tygodni (46 pacjentów w grupie placebo) zaobserwowano średni przyrost dystansu w teście 6-minutowego marszu o 44,7 metra od średniej wartości wyjściowej 329 metrów

w porównaniu ze zmianą – 7,4 metra od średniej wartości wyjściowej 324 metry w grupie placebo (nie ma danych o zgonach lub brakujących wartościach).

Nie prowadzono badań klinicznych dotyczących stosowania produktu Ventavis u dzieci z nadciśnieniem płucnym.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Podczas podawania iloprostu w inhalacji pacjentom z nadciśnieniem płucnym (dawka iloprostu w ustniku: 5 mikrogramów), najwyższe stężenie leku w surowicy krwi wynoszące 100 do 200 pikogramów/ml wystąpiło pod koniec inhalacji. Wartości tych stężeń zmniejszają się wraz z okresami półtrwania wynoszącymi w przybliżeniu od 5 do 25 minut. W ciągu 30 minut do 1 godziny po zakończeniu inhalacji iloprost nie jest wykrywalny w centralnym kompartmentcie (wartość graniczna oceny ilościowej: 25 pikogramów/ml).

Dystrybucja

Nie prowadzono badań klinicznych po inhalacji.

Po infuzji dożylniej objętość dystrybucji w stanie równowagi u zdrowych uczestników badań wynosiła 0,6 do 0,8 l/kg mc. Całkowite wiązanie się iloprostu z białkami osocza krwi jest niezależne od stężenia w zakresie 30 do 3000 pikogramów/ml i wynosi około 60%, z czego 75% to wiązanie z albuminami.

Metabolizm

Nie prowadzono badań klinicznych w celu zbadania metabolizmu iloprostu po inhalacji produktu Ventavis.

Po podaniu dożylnym iloprost jest w znacznym stopniu metabolizowany przez beta-oksydację łańcucha po stronie karboksylowej. Substancja czynna w stanie niezmienionym nie jest eliminowana. Głównym metabolitem jest tetranor-iloprost, który znajduje się w moczu w wolnej i sprzężonej postaci. Tetranor-iloprost jest farmakologicznie nieaktywny, jak wykazały badania na zwierzętach. Wyniki badań *in vitro* ujawniają, że metabolizm zależny od cytochromu CYP 450 odgrywa jedynie niewielką rolę w biotransformacji iloprostu. Dalsze badania *in vitro* sugerują, że metabolizm iloprostu w płucach po podaniu dożylnym i po inhalacji jest podobny.

Eliminacja

Nie prowadzono badań klinicznych po inhalacji.

U uczestników badań z prawidłową czynnością nerek i wątroby wydalanie iloprostu po infuzji dożylniej charakteryzuje się w większości przypadków dwufazowym profilem ze średnimi okresami półtrwania w granicach 3 do 5 minut i 15 do 30 minut. Klirens całkowity iloprostu wynosi około 20 ml/kg/min, co wskazuje na pozawątrobowy metabolizm iloprostu.

Przeprowadzono bilans masowy u zdrowych osobników z użyciem radioizotopu ³H-iloprostu. Po infuzji dożylniej odzysk całkowitej radioaktywności wynosił 81%, a w moczu i kale odpowiednio 68% i 12%. Metabolity były wydalone z osocza krwi i moczu w dwóch fazach, dla których obliczono okresy półtrwania wynoszące około 2 i 5 godzin (osocze krwi) oraz 2 i 18 godzin (mocz).

Farmakokinetyka po zastosowaniu różnych nebulizatorów

W randomizowanym krzyżowym badaniu u 20 zdrowych młodych ochotników płci męskiej badano farmakokinetykę leku po inhalacji produktem Ventavis (5 mikrogramów iloprostu) z użyciem nebulizatora I-Neb AAD w porównaniu z nebulizatorem ProDose (dysk 5 mikrogramów).

Wyższą wartość maksymalnego stężenia leku we krwi ($C_{\max}$) i dostępności systemowej ($AUC_{(0-t_{\text{last}})}$) oraz krótszy czas, po którym stężenie leku we krwi osiąga wartość maksymalną ($t_{\max}$) odnotowano po inhalacji produktem Ventavis z nebulizatorem I-Neb AAD w porównaniu do inhalacji z nebulizatorem ProDose. Wyniki badania farmakokinetycznego odzwierciedlają niewielkie różnice w charakterystyce *in vitro* obu nebulizatorów (patrz punkt 4.2).

Parametry farmakokinetyczne iloprostu po inhalacji dawki 5 mikrogramów za pomocą nebulizatora I-Neb AAD w porównaniu do ProDose

	$C_{\max}$ (pg/mL) średnia geometryczna (CV%)	$t_{\max}$ (h), mediana (zakres)	$AUC_{(0-t_{\text{last}})}$ (pg·h/mL) średnia geometryczna (CV%)
I-Neb	119 (41,2%)	0,147 (0,086 – 0,268)	28,9 (47,4%)
ProDose	80,0 (46,7%)	0,183 (0,133 – 0,279)	18,7 (50,5%)

$AUC_{(0-t_{\text{last}})}$ = pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu (od czasu pierwszej próby do czasu ostatniej próby)

CV = współczynnik zmienności

Charakterystyka różnych grup pacjentów

Z zaburzeniami czynności nerek

W badaniu dotyczącym dożylniej infuzji iloprostu u pacjentów z krańcową niewydolnością nerek poddawanych przerywanej dializie, wykazano znacznie niższy klirens (średni klirens = 5 ± 2 ml/min/kg mc.) niż u pacjentów z niewydolnością nerek nie poddawanych przerywanej dializie (średni klirens = 18 ± 2 ml/min/kg mc.).

Z zaburzeniami czynności wątroby

Ponieważ iloprost w znacznym stopniu jest metabolizowany w wątrobie, zaburzenia czynności wątroby wpływają na stężenie substancji czynnej w osoczu krwi. W badaniu z udziałem 8 pacjentów z marskością wątroby, którym podawano lek dożylnie oszacowano na podstawie otrzymanych wyników, że średni klirens iloprostu wynosi 10 ml/min/kg mc.

Wiek i płeć

Wiek i płeć nie mają znaczenia klinicznego w farmakokinetyce iloprostu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność ogólna

W badaniach nad ostrą toksycznością pojedyncze dożylne i doustne dawki iloprostu powodowały silne objawy zatrucia lub zgon (podawanie dożylne) w dawkach wyższych mniej więcej o dwa rzędy wielkości od dożylnej dawki terapeutycznej. Uwzględniając silne działanie farmakologiczne iloprostu i wymagane dawki lecznicze, wyniki uzyskane w badaniach nad ostrą toksycznością nie wskazują na ryzyko ostrych działań niepożądanych u ludzi. Jak należało się spodziewać dla prostacykliny, iloprost wywoływał skutki hemodynamiczne (rozszerzenie naczyń, zaczerwienienie skóry, niedociśnienie, hamowanie czynności płytek krwi, niewydolność oddechowa) i ogólne objawy zatrucia, takie jak: apatia, zaburzenia chodu i zmiany postawy.

Ciągła infuzja dożylna/podskórna iloprostu trwająca do 26 tygodni u gryzoni i nie-gryzoni, w dawkach, które w stosunku do ludzi przekraczały ekspozycję ogólnoustrojową od 14 do 47 razy (na podstawie stężenia w osoczu krwi) nie wpływała toksycznie na narządy. Zaobserwowano jedynie

spodziewane działanie farmakologiczne, takie jak: niedociśnienie, zaczerwienienie skóry, duszność i nasiloną perystaltyka jelit.

Na podstawie wartości C_{max} u szczurów ogólna ekspozycja w tych badaniach podczas podawania leku drogą parenteralną była około 3,5 raza większa niż maksymalna ekspozycja po podaniu leku w inhalacji. Największa dawka wynosząca 48,7 mikrogramów/kg mc. na dobę była również „dawką bez obserwowanych działań niepożądanych” (ang. no observed adverse effect level - NOAEL) zgodnie z oceną uzyskaną w badaniach toksyczności leku podawanego w inhalacji szczurom do 26 tygodni. Po inhalacji ekspozycja ogólnoustrojowa na podstawie wartości AUC u szczurów była większa niż odpowiednia ekspozycja terapeutyczna u ludzi około 13 razy.

Potencjalna genotoksyczność, genotoksyczność nowotworowa

Badania dotyczące działania genotoksycznego zarówno *in vitro* (na komórkach bakteryjnych, komórkach ssaków, ludzkich limfocytach) jak i *in vivo* (test mikrojądrowy) nie dostarczyły dowodów na działanie mutagenne.

W badaniach genotoksyczności nowotworowej na szczurach i myszach nie zaobserwowano potencjalnej genotoksyczności nowotworowej iloprostu.

Toksyczne działanie na reprodukcję

W badaniach nad toksycznością dla embrionów i płodów na szczurach ciągłe podawanie dożylnie iloprostu prowadziło do nieprawidłowości pojedynczych paliczków przednich łap u niektórych płodów/młodych niezależnie od dawki.

Zmian tych nie uważa się za działanie teratogenne, ale najprawdopodobniej są one związane z opóźnieniem wzrostu wywołanym przez iloprost w późnym etapie organogenezy z powodu zmian hemodynamicznych w obrębie płodu i łożyska (ang. foetoplacental unit). Nie zaobserwowano zaburzeń rozwoju pourodzeniowego i zdolności rozrodczych wychowanego potomstwa, co wskazuje, że zaobserwowane opóźnienie wzrostu u szczurów było wyrównane w okresie rozwoju pourodzeniowego. W porównywalnych badaniach embriotoksyczności na królikach i małpach, nie zaobserwowano zniekształceń palców ani innych poważniejszych zniekształceń budowy nawet po zastosowaniu znacznie większych dawek, przekraczających wielokrotnie dawki podawane ludziom. U szczurów zaobserwowano niewielkie przenikanie iloprostu i (lub) jego metabolitów do mleka (mniej niż 1% dawki iloprostu podawanej dożylnie). Nie zaobserwowano zaburzeń rozwoju pourodzeniowego i zdolności rozrodczych u zwierząt narażonych na lek w czasie laktacji.

Potencjalna miejscowa tolerancja, uczulenie kontaktowe i potencjalna antygenowość

W badaniach inhalacji na szczurach podawanie produktu iloprostu w stężeniu 20 mikrogramów/ml do 26 tygodni nie wywoływało żadnego miejscowego podrażnienia górnych ani dolnych dróg oddechowych.

Testy uczulania skóry (test maksymalizacji) i badania antygenowości na świnkach morskich nie wykazały działania uczulającego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Trometamol

Etanol 96%

Sodu chlorek

Kwas solny (w celu uzyskania odpowiedniego pH)

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułki o pojemności 1 ml, bezbarwne, ze szkła typu I, zawierające 1 ml roztworu do inhalacji z nebulizatora, kodowane pierścieniami, z dwoma barwnymi pierścieniami (biały - żółty).

Ampułki o pojemności 3 ml, bezbarwne, ze szkła typu I, zawierające 2 ml roztworu do inhalacji z nebulizatora, kodowane pierścieniami, z dwoma barwnymi pierścieniami (biały - różowy).

1 ml roztworu do inhalacji z nebulizatora:

Opakowania zawierające 30 lub 168 ampulek.

2 ml roztworu do inhalacji z nebulizatora:

Opakowania zawierające 30, 90, 100 i 300 ampulek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Przed każdą inhalacją całą zawartość jednej otwartej ampułki produktu Ventavis należy przenieść bezpośrednio do komory na lek w nebulizatorze.

Po każdej inhalacji należy się pozbyć wszelkich pozostałości roztworu znajdujących się w nebulizatorze. Ponadto należy dokładnie przestrzegać instrukcji dotyczących higieny i czyszczenia nebulizatorów, dostarczonych przez producenta wyrobu.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Bayer Pharma AG
D-13342 Berlin
Niemcy

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/03/255/001
EU/1/03/255/002
EU/1/03/255/003
EU/1/03/255/004
EU/1/03/255/005
EU/1/03/255/006

EU/1/03/255/007
EU/1/03/255/008

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16 września 2003

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia 16 września 2008

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA
ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

System nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych

Podmiot odpowiedzialny musi zapewnić, by system nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, przedstawiony w module 1.8.1 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, był zorganizowany i prawidłowo funkcjonował przed dopuszczeniem i po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu.

PSUR

Okresowy raport o bezpieczeństwie (PSUR) należy przedstawiać co rok do czasu innego uzgodnienia z CHMP.

- **WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU**

Nie dotyczy.

- **SZCZEGÓŁOWE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU W SYTUACJI, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W WYJĄTKOWYCH OKOLICZNOŚCIACH**

To pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało udzielone w procedurze dopuszczenia w wyjątkowych okolicznościach i zgodnie z Artykułem 14(8) Rozporządzenia (KE) Nr 726/2004, podmiot odpowiedzialny wykona, w określonych ramach czasowych, następujące czynności:

Ocena pod względem klinicznym:

W celu dalszego udowodnienia długoterminowego bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu Ventavis podmiot odpowiedzialny powinien dostarczyć końcowe sprawozdanie z badania 308120 (badanie obserwacyjne) w ciągu 6 miesięcy po zakończeniu badania ostatniego pacjenta.
Termin: 4. kwartał 2012

Raporty z postępu prac będą dostarczane wraz ze złożeniem PSUR.

ANEKS III
OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

(TEKTUROWE PUDEŁKO NA 30 AMPUŁKI, W OPAKOWANIU Z 90 (3 x 30) AMPUŁKAMI 2 ML)

(TEKTUROWE PUDEŁKO NA 30 AMPUŁKI, W OPAKOWANIU Z 300 (10 x 30) AMPUŁKAMI 2 ML)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ventavis 10 mikrogramów/ml
Roztwór do inhalacji z nebulizatora
Iloprost

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda ampułka 2 ml zawiera 20 mikrogramów iloprostu (w postaci trometamolu iloprostu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze:
trometamol, etanol 96%, sodu chlorek, kwas solny (w celu uzyskania odpowiedniego pH), woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do inhalacji z nebulizatora
30 ampułek 2 ml.

Część pudełka zawierającego 90 ampułek po 2 ml. Osobne opakowania są niedostępne w oddzielnej sprzedaży.

Część pudełka zawierającego 300 ampułek po 2 ml. Osobne opakowania są niedostępne w oddzielnej sprzedaży.

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Do inhalacji.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności {MM/RRRR}

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Bayer Pharma AG
D-13342 Berlin
Niemcy

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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. NUMER SERII

Nr serii {numer}

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Ventavis 2 ml

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

(TEKTUROWE PUDEŁKO/
30 AMPULEK 2 ML
90 AMPULEK 2 ML
90 (3 x 30) AMPULEK 2 ML
100 AMPULEK 2 ML
300 AMPULEK 2 ML
300 (10 x 30) AMPULEK 2 ML)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ventavis 10 mikrogramów/ml roztwór do inhalacji z nebulizatora
Iloprost

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

1 ml roztworu zawiera 10 mikrogramów iloprostu (w postaci trometamolu iloprostu).
Każda ampulka 2 ml zawiera 20 mikrogramów iloprostu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze:
trometamol, etanol 96%, sodu chlorek, kwas solny (w celu uzyskania odpowiedniego pH), woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do inhalacji z nebulizatora.
30 ampulek 2 ml.
90 ampulek 2 ml.
90 (3 x 30) ampulek 2 ml.
100 ampulek 2 ml.
300 ampulek 2 ml.
300 (10 x 300) ampulek 2 ml.

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Do inhalacji.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności {MM/RRRR}

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Bayer Pharma AG
D-13342 Berlin
Niemcy

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/03/255/001	[30 x 2ml]
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 2ml]
EU/1/03/255/003	[300 x 2ml]
EU/1/03/255/008	[300 (10 x 30) x 2ml]

13. NUMER SERII

Nr serii {numer}

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Ventavis 2 ml

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

(TEKTUROWE PUDEŁKO /
30 AMPULEK 1 ML
168 AMPULEK 1 ML)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ventavis 10 mikrogramów/ml
Roztwór do inhalacji z nebulizatora
Iloprost

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda ampulka 1 ml zawiera 10 mikrogramów iloprostu (w postaci trometamolu iloprostu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze:
trometamol, etanol 96%, sodu chlorek, kwas solny (w celu uzyskania odpowiedniego pH), woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do inhalacji z nebulizatora.
30 ampulek 1 ml.
168 ampulek 1 ml.

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Do inhalacji.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności {MM/RRRR}

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Bayer Pharma AG
D-13342 Berlin
Niemcy

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii {numer}

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

Do podawania z nebulizatora I-Neb.

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Ventavis 1 ml

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

**(TEKTUROWE PUDEŁKO NA 42 AMPUŁKI, W OPAKOWANIU ZE
168 (4 x 42) AMPUŁKAMI 1 ML)**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ventavis 10 mikrogramów/ml
Roztwór do inhalacji z nebulizatora
Iloprost

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda ampułka 1 ml zawiera 10 mikrogramów iloprostu (w postaci trometamolu iloprostu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze:
trometamol, etanol 96%, sodu chlorek, kwas solny (w celu uzyskania odpowiedniego pH), woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do inhalacji z nebulizatora
42 ampułki 1 ml.
Część pudełka zawierającego 168 ampulek po 1 ml. Osobne opakowania są niedostępne w oddzielnej sprzedaży.

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Do inhalacji.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności {MM/RRRR}

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Bayer Pharma AG
D-13342 Berlin
Niemcy

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/03/255/005

13. NUMER SERII

Nr serii {numer}

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Ventavis 1 ml

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

(AMPUŁKA 2 ML)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Ventavis 10 mikrogramów/ml roztwór do inhalacji z nebulizatora
Iloprost
Do inhalacji

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności {MM/RRRR}

4. NUMER SERII

Nr serii {numer}

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

2 ml

6. INNE

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

(AMPUŁKA 1 ML)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Ventavis 10 mikrogramów/ml roztwór do inhalacji z nebulizatora
Iloprost
Do inhalacji

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności {MM/RRRR}

4. NUMER SERII

Nr serii {numer}

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

1 ml

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Ventavis 10 mikrogramów/ml, roztwór do inhalacji z nebulizatora Iloprost

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki w razie jakichkolwiek wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Ventavis i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Ventavis
3. Jak stosować lek Ventavis
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Ventavis
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Ventavis i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Ventavis

Ventavis to roztwór do inhalacji z nebulizatora. Roztwór jest zamieniany w rozpylony aerozol za pomocą specjalnego urządzenia, tzw. nebulizatora.

Substancja czynna leku Ventavis (iloprost) symuluje działanie naturalnie występującej w organizmie substancji o nazwie prostacyklina. Ventavis i prostacyklina ograniczają niepożądaną niedrożność lub zwężenia naczyń krwionośnych, umożliwiając przepływ większej ilości krwi przez naczynia.

W jakim celu stosuje się lek Ventavis

Ventavis jest stosowany w leczeniu pierwotnego nadciśnienia płucnego o umiarkowanym nasileniu. W tej chorobie ciśnienie krwi w naczyniach krwionośnych między sercem a płucami jest zbyt wysokie.

Jak działa lek Ventavis

Wdychanie powstałego aerozolu powoduje przedostanie się leku Ventavis do płuc, gdzie może on najskuteczniej działać w tętnicy między sercem a płucami. Lepszy przepływ krwi prowadzi do poprawy zaopatrzenia organizmu w tlen i zmniejszenia obciążenia serca. Serce może wówczas pracować bardziej wydajnie.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Ventavis

Kiedy nie stosować leku Ventavis

- **Jeśli pacjent ma uczulenie** na iloprost lub którykolwiek z pozostałych składników leku Ventavis (patrz również punkt 6 „Zawartość opakowania i inne informacje”).

- **Jeśli u pacjenta istnieje ryzyko krwawienia**, na przykład pacjent ma czynny wrzód trawienny żołądka lub początkowej części jelita cienkiego (*wrzody dwunastnicy*), jeśli pacjent odniósł obrażenia, jeśli pacjent jest zagrożony krwawieniem wewnątrzczaszkowym.
- **Jeśli u pacjenta występują choroby serca**, takie jak:
 - słaby dopływ krwi do mięśnia sercowego (*ciężka choroba wieńcowa lub niestabilna dławica piersiowa*), który może objawiać się bólem w klatce piersiowej
 - zawał mięśnia sercowego przeżyty w ciągu ostatnich 6 miesięcy
 - osłabione serce (*niewyrównana niewydolność serca*), jeśli stan ten nie jest kontrolowany przez lekarza
 - istotne zmiany częstości akcji serca
 - wadliwa zastawka serca, która sprawia, że serce słabo pracuje (co nie jest związane z nadciśnieniem płucnym)
- **Jeśli w ciągu ostatnich 3 miesięcy pacjent przeżył udar** lub jakieś inne zdarzenie, które zmniejszyło dopływ krwi do mózgu (*np. przemijający napad niedokrwienny mózgu*).
- **Jeśli choroba spowodowana jest niedrożnością lub zwężeniem żyły** (*choroba zarostowa żył*).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania Ventavis należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

- Inhalacja lekiem Ventavis może wywołać trudności z oddychaniem (patrz punkt 4), zwłaszcza u pacjentów ze skurczem oskrzeli (nagły skurcz mięśni w ściankach małych dróg oddechowych) i świszczącym oddechem. Należy powiedzieć lekarzowi, **jeśli u pacjenta występuje zakażenie płuc, ciężka astma lub przewlekła choroba płuc** (*przewlekła obturacyjna choroba płuc*). Lekarz będzie dokładnie obserwować pacjenta.
- **Jeśli ciśnienie krwi jest zbyt niskie** (poniżej 85 mmHg dla wyższej wartości), nie należy rozpocząć terapii lekiem Ventavis.
- Należy **zachować szczególną ostrożność, aby uniknąć objawów niskiego ciśnienia krwi**, takich jak omdlenia i zawroty głowy:
 - Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych lekach, ponieważ ich skojarzone działanie z lekiem Ventavis może jeszcze bardziej obniżyć ciśnienie krwi (patrz poniżej „Inne leki i Ventavis”).
 - Wstawać powoli podczas podnoszenia się z krzesła lub łóżka.
 - W przypadku omdleń występujących zaraz po wstaniu z łóżka, może być korzystne dla pacjenta przyjęcie pierwszej dawki przeznaczonej na dany dzień jeszcze w łóżku.
 - W przypadku tendencji do występowania omdleń, należy unikać nadmiernego forsowania się, na przykład podczas wysiłku fizycznego. Korzystne może być zastosowanie leku Ventavis przed wysiłkiem fizycznym.
- Omdlenia mogą wynikać z występowania choroby podstawowej. Jeśli omdlenia ulegają zaostrzeniu, należy poinformować o tym lekarza. Lekarz może rozważyć zmianę leczenia.
- **Jeśli ma chorobę serca, np. niewydolność prawej komory serca i ma on wrażenie, że jego samopoczucie się pogarsza**, powinien poinformować o tym lekarza. Objawami tego mogą być: opuchnięte stopy i kostki nóg, duszność, kołatanie serca, częstsze oddawanie moczu w nocy. Lekarz może rozważyć zmianę leczenia.
- **Jeśli u pacjenta wystąpią trudności w oddychaniu, odkrztuszanie krwi i (lub) nadmierne pocenie się, mogą to być objawy wody w płucach** (*obrzęku płuc*). Należy zaprzestać stosowania leku Ventavis i natychmiast poinformować lekarza. Lekarz zbada przyczynę i podejmie odpowiednie działania.
- **Jeśli występują zaburzenia czynności wątroby lub ciężkie choroby nerek, które wymagają stosowania dializy**, należy powiedzieć o tym lekarzowi. U pacjenta może być stopniowo wprowadzana docelowa dawka lub pacjent może mieć przepisaną dawkę leku Ventavis mniejszą niż dawka zazwyczaj podawana innym pacjentom (patrz punkt 3 „Jak stosować lek Ventavis”).

Kontakt leku Ventavis ze skórą lub połknięcie leku Ventavis

NIE dopuścić, aby roztwór Ventavis zetknął się ze skórą lub oczami. Jeśli jednak do tego dojdzie, należy natychmiast spłukać skórę lub oczy wodą.

NIE pić ani nie połykać roztworu Ventavis. W sytuacji przypadkowego jego spożycia, należy wypić dużą ilość wody i skontaktować się z lekarzem.

Inne leki i Ventavis

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach stosowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

Wzajemne oddziaływanie leku Ventavis i niektórych leków może wpływać na organizm pacjenta. Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z poniższych leków:

- **Leki stosowane w leczeniu wysokiego ciśnienia krwi lub choroby serca** (np. beta-adrenolityki, azotanowe leki rozszerzające naczynia, inhibitory konwertazy angiotensyny - ACE). Ciśnienie krwi może bardziej się obniżyć. Lekarz może zmienić dawkowanie.
- **Leki rozrzedzające krew lub hamujące krzepnięcie krwi, między innymi** kwas acetylosalicylowy obniżający gorączkę i uśmierzający ból, heparyna, leki przeciwzakrzepowe pochodne kumaryny (np. warfaryna, fenprokumon), niesteroidowe leki przeciwzapalne, inhibitory fosfodiesterazy i azotanowe leki rozszerzające naczynia). Lekarz będzie dokładnie obserwować pacjenta.

Przed zastosowaniem jakiegokolwiek leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty. Ma on więcej informacji o lekach, które należy stosować ostrożnie lub których należy unikać w trakcie stosowania leku Ventavis.

Stosowanie leku Ventavis z jedzeniem i piciem

Nie przewiduje się wpływu jedzenia i picia na działanie leku Ventavis. Należy jednak unikać spożywania jedzenia lub picia podczas inhalacji leku Ventavis.

Ciąża

- **Jeśli u pacjentki występuje nadciśnienie płucne**, powinna unikać zajścia w ciążę, ponieważ ciąża może prowadzić do pogorszenia jej stanu, a nawet może zagrażać jej życiu.
- **Jeśli pacjentka jest w ciąży, podejrzewa, że jest w ciąży lub planuje ciążę** powinna o tym bezzwłocznie poinformować lekarza. Lek Ventavis można stosować w okresie ciąży tylko wtedy, gdy lekarz zdecyduje, że potencjalne korzyści przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy Ventavis przenika do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć potencjalnego ryzyka dla karmionego piersią dziecka i zaleca się unikania karmienia piersią podczas leczenia lekiem Ventavis.

Przed zastosowaniem jakiegokolwiek leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Noworodki, niemowlęta i kobiety w ciąży nie powinny być wystawiane na działanie leku Ventavis rozproszonego w powietrzu.

Wymienione wyżej osoby nie powinny przebywać w zamkniętym pomieszczeniu, w którym podawany jest pacjentowi lek Ventavis.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Na początku leczenia lekiem Ventavis należy zachować szczególną ostrożność.

Lek Ventavis obniża u niektórych pacjentów ciśnienie krwi i może wywoływać zawroty głowy, uczucie pustki w głowie.

Nie można prowadzić pojazdów mechanicznych, obsługiwać żadnych urządzeń mechanicznych ani posługiwać się narzędziami jeśli wystąpią takie objawy.

Lek Ventavis zawiera etanol

Lek Ventavis zawiera niewielkie ilości **etanolu** (alkohol) (mniej niż 100 mg na dawkę).

3. Jak stosować lek Ventavis

Na każdą inhalację należy stosować nową ampułkę leku Ventavis. Tuż przed rozpoczęciem inhalacji należy złamać szklaną ampułkę i przenieść jej całą zawartość do komory nebulizatora. Pozostałości roztworu leku Ventavis w nebulizatorze, niezużyte podczas jednej inhalacji, należy usunąć.

Ponadto należy przestrzegać dostarczonych z nebulizatorem instrukcji dotyczących higieny i czyszczenia nebulizatora

Lek Ventavis należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza.

- Roztwór do inhalacji Ventavis jest stosowany z użyciem nebulizatorów przepisanych przez lekarza (system HaloLite, Prodose, Venta-Neb lub I-Neb AAD).
- Nebulizator zamienia roztwór Ventavis w aerozol, który należy wdychać przez usta.
- Do inhalacji, aby zapobiec styczności leku Ventavis ze skórą, należy stosować ustnik. Nie używać maski na twarz.
- Należy przestrzegać instrukcji dołączonych do nebulizatora. W przypadku wątpliwości należy ponownie skontaktować się lekarzem lub farmaceutą.
- Należy wyrzucić roztwór Ventavis niewykorzystany w trakcie jednej inhalacji (patrz punkt 5).

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Ventavis nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży.

Wielkość dawki i długość stosowania

- Odpowiednia dawka leku Ventavis i długość leczenia jest zależna od indywidualnego stanu pacjenta. Lekarz udzieli pacjentowi porady. Na ogół na początku leczenia lekiem Ventavis pierwsza dawka w postaci inhalacji powinna wynosić 2,5 mikrograma iloprostu (podawanego przez ustnik). W przypadku dobrej tolerancji dawkę należy zwiększyć do 5,0 mikrogramów i utrzymać takie dawkowanie. W przypadku słabej tolerancji dawki 5,0 mikrogramów, dawka ta powinna być zmniejszona do 2,5 mikrograma.
- Większość pacjentów przeprowadza 6 do 9 inhalacji w ciągu doby. Jedna inhalacja zwykle trwa około 4 do 10 minut, w zależności od przepisanej dawki i nebulizatora.
- Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi chorobami nerek (pacjenci z klirens kreatyniny >30 ml/min). Pacjenci z ciężkimi chorobami nerek (klirens kreatyniny ≤ 30 ml/min) nie byli poddawani ocenie w badaniach klinicznych leku Ventavis.
- Jeśli u pacjenta występują bardzo ciężkie choroby nerek i wymagają dializy lub w przypadku występowania u pacjenta problemów z wątrobą lekarz będzie wprowadzał lek Ventavis stopniowo i może przepisać mniejszą liczbę inhalacji na dobę. Na początku leczenia należy stosować dawki 2,5 mikrograma, zachowując 3-4-godzinne przerwy między dawkami (odpowiada to podawaniu leku maksymalnie 6 razy na dobę). Następnie lekarz może ostrożnie skracać przerwy między dawkami na podstawie tolerancji leczenia przez pacjenta. Jeśli lekarz zdecyduje o dalszym zwiększaniu dawki do 5,0 mikrogramów, należy ponownie początkowo

zastosować 3-4-godzinne przerwy między dawkami i skracać je w zależności od tolerancji leczenia przez pacjenta.

- Jeśli pacjent ma wrażenie, że działanie leku Ventavis jest zbyt silne lub zbyt słabe, **należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą.**
- Należy poprosić lekarza, aby pomógł pacjentowi dokładnie zapoznać się ze sposobem użycia nebulizatora. Nie należy zmieniać nebulizatora bez konsultacji z lekarzem prowadzącym.

Wentylacja pomieszczenia

Pomieszczenie, w którym stosowany był lek Ventavis, należy przewietrzyć lub włączyć w nim wentylację. Inne osoby mogłyby być przypadkowo narażone na działanie leku Ventavis znajdującego się w powietrzu pomieszczenia. W szczególności na działanie leku Ventavis nie można narażać noworodków, niemowląt i kobiet w ciąży.

Aparaty HaloLite i ProDose

1. Tuż przed rozpoczęciem inhalacji należy przełamać i otworzyć ampulkę zawierającą 2 ml roztworu, oznaczoną dwoma kolorowymi pierścieniami (biały - różowy) oraz przenieść całą jej zawartość do komory w nebulizatorze, przeznaczonej na lek.
2. Inhalację należy przeprowadzić dwukrotnie, jeśli wymagana jest wysoka dawka (5 mikrogramów) lub jednokrotnie w przypadku małej dawki (2,5 mikrograma). Niezależnie od dawki, objętość napełniania zawsze odpowiada zawartości jednej ampulki.
3. Czas inhalacji jest uzależniony od częstości oddechów pacjenta.

Urządzenie	Dawka iloprostu w ustniku	Szacowany czas inhalacji (częstość 15 oddechów na minutę)
HaloLite	2,5 mikrograma 5 mikrogramów	4 do 5 minut 8 do 10 minut
Prodose	2,5 mikrograma 5 mikrogramów	4 do 5 minut 8 do 10 minut

Aparat Venta-Neb

1. Tuż przed rozpoczęciem inhalacji należy przełamać i otworzyć szklaną ampulkę zawierającą 2 ml roztworu z dwoma kolorowymi pierścieniami (biało-różowy) i przenieść całą jej zawartość do komory w nebulizatorze, przeznaczonej na lek.
2. Można stosować dwa rodzaje programów:
3. Lekarz prowadzący ustawi dawkowanie w preparacie Venta-Neb tak, by pacjent otrzymał przepisaną dawkę.
P1 Program 1: 5,0 mikrogramów substancji czynnej w ustniku; 25 inhalacji.
P2 Program 2: 2,5 mikrograma substancji czynnej w ustniku; 10 inhalacji.
4. Aby uzyskać optymalny rozmiar cząstek leku Ventavis, należy posłużyć się zielonym deflektorem.

Urządzenie	Dawka iloprostu w ustniku	Szacowany czas inhalacji
Venta-Neb	2,5 mikrograma 5 mikrogramów	4 minuty 8 minut

Aparat I-Neb AAD

1. Bezpośrednio przed rozpoczęciem inhalacji należy przełamać i otworzyć ampulkę zawierającą 1 ml roztworu, oznaczoną dwoma kolorowymi pierścieniami (biały - żółty) oraz przenieść całą jej zawartość do komory w nebulizatorze, przeznaczonej na lek.
2. Ustalona wstępnie dawka w aparacie I-Neb AAD jest kontrolowana przez komorę przeznaczoną na lek wraz z dyskiem kontrolnym. Są dwie różne komory przeznaczone na lek, oznaczone innymi

kolorami. Do każdej komory na lek przyporządkowane są dyski kontrolne oznaczone odpowiednimi kolorami:

- Dla dawki 2,5 mikrograma używana jest komora leku z czerwoną zasuwką i czerwonym dyskiem kontrolnym.
 - Dla dawki 5 mikrogramów używana jest komora leku z purpurową zasuwką i purpurowym dyskiem kontrolnym.
3. W celu upewnienia się, że pacjent otrzyma zalecaną dawkę, należy sprawdzić, czy kolor komory na lek odpowiada kolorowi dysku kontrolnego.
Powinny one mieć taki sam kolor, purpurowy dla dawki 5 mikrogramów lub czerwony dla dawki 2,5 mikrogramów.

Urządzenie	Dawka iloprostu w ustniku	Szacowany czas inhalacji
I-Neb AAD	2,5 mikrograma 5 mikrogramów	3,2 min 6,5 min

Szczegółowe informacje przedstawiono w instrukcji obsługi nebulizatora; można również zapytać lekarza prowadzącego.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Ventavis

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Ventavis może prowadzić do spadku ciśnienia krwi z objawami, takimi jak zawroty głowy lub omdlenie.

Może również wystąpić ból głowy, zaczerwienienie twarzy (*uderzenia gorąca*), mdłości (*nudności*), wymioty lub biegunka. Możliwe jest również wystąpienie zwiększonego ciśnienia krwi, zwolnionej lub przyspieszonej czynności serca oraz bólu kończyn lub pleców. W takim przypadku należy:

- przerwać inhalację,
- skontaktować się z lekarzem.

Pominięcie zastosowania leku Ventavis

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Należy zapytać lekarza, jak dalej postąpić.

Przerwanie stosowania leku Ventavis

W przypadku przerwania lub chęci przerwania leczenia należy najpierw omówić to z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Mogą wystąpić następujące działania niepożądane; w przypadku ich wystąpienia należy poinformować lekarza:

- Bardzo często: Bardzo często mogą występować przypadki krwawień (przeważnie krwawienia z nosa i krwiotłucie (odkrztuszanie krwi z układu oddechowego), zwłaszcza podczas jednoczesnego przyjmowania leków przeciwzakrzepowych (*antykoagulantów*). Ryzyko krwawienia może się zwiększyć u pacjentów, którym jednocześnie podawane są leki hamujące agregację płytek krwi lub leki przeciwzakrzepowe (patrz również punkt "Informacje ważne przed zastosowaniem leku Ventavis / Inne leki i Ventavis").

- Często: Zażalenie (*omdlenie*) jest objawem samej choroby, ale może wystąpić również w trakcie leczenia lekiem Ventavis (Porady na temat sposobu zapobiegania omdleniom można znaleźć w punkcie 2 „Ostrzeżenia i środki ostrożności”).
- Często: niskie ciśnienie krwi (*niedociśnienie*)
- Częstość nieznana: skurcz oskrzeli (nagły skurcz mięśni w ściankach małych dróg oddechowych) i świszczący oddech (patrz także punkt 2 „Ostrzeżenia i środki ostrożności”)

Poniżej przedstawiono listę możliwych działań niepożądanych, według prawdopodobieństwa ich wystąpienia:

Bardzo częste działania niepożądane: mogą występować u więcej niż 1 na 10 osób

- rozszerzenie naczyń krwionośnych. Objawami mogą być uderzenia gorąca lub zaczerwienienie twarzy
- dyskomfort w klatce piersiowej i (lub) ból w klatce piersiowej
- kaszel
- bóle głowy
- nudności
- ból szczęki/skurcz mięśni szczęki (*szczękoscisk*)

Częste działania niepożądane: mogą występować u mniej niż 1 na 10 osób

- trudności w oddychaniu (*duszność*)
- zawroty głowy
- wymioty
- biegunka
- podrażnienie gardła i krtani (ból podczas przełykania)
- podrażnienie gardła
- podrażnienie jamy ustnej i języka, w tym ból
- wysypka

Nieznana: częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych

- zmniejszenie liczby płytek krwi (*małopłytkowość*)
- nadwrażliwość (np. alergię)
- zaburzenia zmysłu smaku (*dysgeusia*)

Inne możliwe objawy

- Obrzęk, głównie w okolicy kostek i nóg, z powodu zatrzymania płynów (*obrzęki obwodowe*) jest bardzo częstym objawem samej choroby, ale może również wystąpić w trakcie leczenia lekiem Ventavis.

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

5. Jak przechowywać lek Ventavis

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu po: „Termin ważności”.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

Należy wyrzucić roztwór Ventavis niewykorzystany w trakcie jednej inhalacji.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Ventavis

- **Substancją czynną** leku jest iloprost (w postaci trometamolu iloprostu).
1 ml roztworu zawiera 10 mikrogramów iloprostu (w postaci trometamolu iloprostu).
Każda ampulka 1 ml zawiera 10 mikrogramów iloprostu.
Każda ampulka 2 ml zawiera 20 mikrogramów iloprostu.
- **Pozostałe składniki to:** trometamol, etanol 96%, sodu chlorek, kwas solny w celu uzyskania odpowiedniego pH oraz woda do wstrzykiwań.

Ventavis jest dostarczany w bezbarwnych ampulkach (szkło typu I), zawierających 1 ml lub 2 ml roztworu do inhalacji z nebulizatora.

Jak wygląda lek Ventavis i co zawiera opakowanie:

Ventavis to klarowny, bezbarwny roztwór do inhalacji.

Lek Ventavis jest dostępny w opakowaniach zawierających:

- 30, 90, 100 lub 300 ampulek 2 ml do stosowania z aparatami HaloLite, Prodose i Venta-Neb. Ampułki zawierające 2 ml mają dwa kolorowe pierścienie (biały - różowy).
- lub 30 lub 168 ampulek 1 ml do stosowania z aparatem do nebulizacji I-Neb. Ampułki zawierające 1 ml mają dwa kolorowe pierścienie (biały – żółty).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny:

Bayer Pharma AG, D-13342 Berlin, Niemcy

Wytwórca:

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.
Tel: +35-621 44 62 05

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Bayer OÜ
Tel: +372-655 85 65

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354-540 8000

Italia

Italfarmaco S.p.A.
Tel: +39-02-644 31

Κύπρος

NOVAGEM Limited
Τηλ: +357-22-48 38 58

Latvija

SIA Bayer
Tel: +371-67 84 55 63

Lietuva

UAB Bayer
Tel. +370-5-23 36 868

Nederland

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

Norge

Bayer AS
Tlf: +47-24 11 18 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

Romania

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Ten lek został dopuszczony do obrotu w wyjątkowych okolicznościach. Oznacza to, że ze względu na rzadkie występowanie choroby nie było możliwe uzyskanie pełnej informacji dotyczącej tego leku. Europejska Agencja Leków dokona co roku przeglądu wszystkich nowych informacji o leku i, w razie konieczności, treść tej ulotki zostanie zaktualizowana.

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>. Znajdują się tam również linki do stron internetowych o rzadkich chorobach i sposobach leczenia.

Ta ulotka jest dostępna we wszystkich językach UE/EOG na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Instrukcja użycia i obchodzenia się z lekiem

Wykazano, że do podawania leku Ventavis dobrze sprawdzają się dwa systemy nebulizatorów ze sprężonym powietrzem – HaloLite i Prodose. Przy każdej inhalacji, bezpośrednio przed użyciem zawartość jednej ampułki zawierającej 2 ml roztworu do inhalacji z nebulizatora Ventavis należy przenieść do komory w nebulizatorze, przeznaczonej na lek. HaloLite i Prodose to systemy dozymetryczne. Po podaniu wcześniej ustawionej dawki ich działanie zostaje wstrzymane. Czas inhalacji zależy od częstości oddechów pacjenta.

Urządzenie	Dawka iloprostu w ustniku	Szacowany czas inhalacji (częstość 15 oddechów na minutę)
HaloLite	2,5 mikrograma 5 mikrogramów	4 do 5 minut 8 do 10 minut
Prodose	2,5 mikrograma 5 mikrogramów	4 do 5 minut 8 do 10 minut

W celu podania 5 mikrogramów iloprostu zaleca się przeprowadzenie dwóch inhalacji z wcześniej ustaloną dawką 2,5 mikrograma po napełnieniu zawartością jednej ampułki zawierającej 2 ml roztworu do inhalacji z nebulizatora, oznaczonej dwoma kolorowymi pierścieniami (biały - różowy).

Bardziej szczegółowe informacje przedstawiono w instrukcji obsługi nebulizatora HaloLite i Prodose.

Wykazano także, że lek Ventavis można podawać, stosując Venta-Neb — przenośny nebulizator o zasilaniu bateryjnym. Wartość MMAD kropelek aerozolu wyniosła 2,6 mikrometra. Do komory na lek w nebulizatorze należy wprowadzić zawartość jednej ampułki zawierającej 2 ml roztworu do inhalacji z nebulizatora Ventavis, oznaczonej dwoma kolorowymi pierścieniami (biały - różowy), bezpośrednio przed każdym zabiegiem inhalacji.

Można stosować dwa rodzaje programów:

P1 Program 1: 5,0 mikrogramów substancji czynnej w ustniku; 25 inhalacji.

P2 Program 2: 2,5 mikrograma substancji czynnej w ustniku; 10 inhalacji.

Wyboru ustalonego programu dokonuje lekarz.

Aparat Venta-Neb wizualnie i akustycznie sygnalizuje moment inhalacji, działanie nebulizatora zostaje zatrzymane po podaniu ustalonej dawki. Aby uzyskać optymalny rozmiar cząstek leku Ventavis, należy posłużyć się zielonym deflektorem. Szczegółowe informacje przedstawiono w instrukcji obsługi nebulizatora Venta-Neb.

Urządzenie	Dawka iloprostu w ustniku	Szacowany czas inhalacji
Venta-Neb	2,5 mikrograma 5 mikrogramów	4 minut 8 minut

Aparat I-Neb AAD jest przenośnym ręcznym systemem do nebulizacji z technologią wibrującej siatki. System ten wytwarza kropelki za pomocą ultradźwięków, które wymuszają przejście roztworu przez siatkę. Wykazano także przydatność aparatu do nebulizacji I-Neb AAD do podawania leku Ventavis. Zmierzona wartość MMAD kropelek aerozolu wyniosła 2,1 mikrometra. Nebulizator monitoruje wzorzec oddechowy w celu określenia czasu rozpylenia, koniecznego do podania wstępnie ustalonej dawki 2,5 lub 5 mikrogramów iloprostu.

Ustalona wstępnie dawka w aparacie I-Neb AAD jest kontrolowana przez komorę leku wraz z dyskiem kontrolnym. Są dwie różne komory na lek oznaczone innymi kolorami. Do każdej komory na lek przyporządkowane są dyski kontrolne oznaczone odpowiednimi kolorami:

Dla dawki 2,5 mikrograma używana jest komora na lek z czerwoną zasuwką i czerwonym dyskiem kontrolnym.

Dla dawki 5 mikrogramów używana jest komora na lek z purpurową zasuwką i purpurowym dyskiem kontrolnym.

Podczas każdej inhalacji z użyciem aparatu do nebulizacji I-Neb AAD zawartość jednej ampułki zawierającej 1 ml leku Ventavis, oznaczonej dwoma kolorowymi pierścieniami (biały – żółty), zostanie bezpośrednio przed użyciem przeniesiona do odpowiedniej komory w nebulizatorze, przeznaczonej na lek.

Urządzenie	Dawka iloprostu w ustniku	Szacowany czas inhalacji
I-Neb AAD	2,5 mikrograma	3,2 min
	5 mikrogramów	6,5 min

Ponieważ wykazano, że nebulizator I-Neb wytwarza aerozol, którego fizyczne właściwości nieznacznie różnią się od aerozoli wytwarzanych w urządzeniach typu HaloLite, Prodose i VentaNeb oraz szybciej przenosi roztwór, pacjenci leczeni za pomocą jednego typu nebulizatora, nie powinni zmieniać nebulizatora bez nadzoru lekarza prowadzącego.

Nie ustalono skuteczności i tolerancji iloprostu podawanego za pomocą innych systemów nebulizacji posiadających odmienną charakterystykę nebulizacji roztworu iloprostu.