

PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Ventavis 10 mikrograma/ml otopina za nebulizator

Ventavis 20 mikrograma/ml otopina za nebulizator

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Ventavis 10 mikrograma/ml otopina za nebulizator

1 ml otopine sadrži 10 mikrograma iloprosta (u obliku iloprosttrometamola).

Svaka ampula s 1 ml otopine sadrži 10 mikrograma iloprosta.

Svaka ampula s 2 ml otopine sadrži 20 mikrograma iloprosta.

Ventavis 20 mikrograma/ml otopina za nebulizator

1 ml otopine sadrži 20 mikrograma iloprosta (u obliku iloprosttrometamola).

Svaka ampula s 1 ml otopine sadrži 20 mikrograma iloprosta.

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom

- Ventavis 10 mikrograma/ml:
Svaki ml sadrži 0,81 mg etanola 96% (što odgovara 0,75 mg etanola).
- Ventavis 20 mikrograma/ml:
Svaki ml sadrži 1,62 mg etanola 96% (što odgovara 1,50 mg etanola).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za nebulizator.

Ventavis 10 mikrograma/ml otopina za nebulizator

Bistra, bezbojna otopina.

Ventavis 20 mikrograma/ml otopina za nebulizator

Bistra, bezbojna do blago žućkasta otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje odraslih bolesnika s primarnom plućnom hipertenzijom, svrstanom u NYHA funkcijsku klasu III, radi poboljšanja kapaciteta tjelesne aktivnosti i ublažavanja simptoma.

4.2 Doziranje i način primjene

Lijek	Odgovarajući uređaj za inhalaciju (nebulizator) koji treba koristiti		
	Ventavis 10 mikrograma/ml	Breelib	I-Neb AAD
Ventavis 20 mikrograma/ml	Breelib	I Neb AAD	

Liječenje lijekom Ventavis smije započeti i pratiti samo liječnik s iskustvom u liječenju plućne hipertenzije.

Doziranje

Doza po pojedinačnoj inhalaciji

Na početku liječenja lijekom Ventavis, prva doza koja se inhalira je 2,5 mikrograma iloprosta dostavljena putem nastavka nebulizatora za usta. Ako se ta doza podnosi dobro, doziranje je potrebno povećati i zadržati na dozi s 5 mikrograma iloprosta. U slučaju slabe podnošljivosti doze od 5 mikrograma, dozu je potrebno smanjiti na 2,5 mikrograma iloprosta.

Dnevna doza

Dozu po pojedinačnoj inhalaciji potrebno je uzimati 6 do 9 puta dnevno sukladno pojedinačnim potrebama i podnošljivosti.

Trajanje liječenja

Trajanje liječenja ovisi o kliničkom statusu i odluka o tome prepuštena je liječniku. U slučaju pogoršanja stanja bolesnika tijekom ovog liječenja potrebno je razmotriti liječenje intravenskom primjenom prostaciklina.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije jetre

U bolesnika s poremećenom funkcijom jetre eliminacija iloprosta je smanjena (vidjeti dio 5.2).

Kako bi se izbjeglo njegovo neželjeno nakupljanje tijekom dana, u ovih je bolesnika potreban poseban oprez tijekom početne titracije doze. Isprva je potrebno davati doze od 2,5 mikrograma iloprosta primjenom lijeka Ventavis 10 mikrograma/ml u intervalima od 3-4 sata (što odgovara primjeni od maksimalno 6 puta na dan). Nakon toga se intervali doziranja mogu pažljivo skraćivati, ovisno o pojedinačnoj podnošljivosti. Ako je indicirana doza do 5 mikrograma iloprosta, isprva je ponovno potrebno odabrati intervale od 3-4 sata uz skraćivanje sukladno pojedinačnoj podnošljivosti. Nakupljanje iloprosta uslijed liječenja tijekom nekoliko dana nije vjerojatno zbog prekida primjene lijeka tijekom noći.

Oštećenje funkcije bubrega

U bolesnika čiji je klirens kreatinina veći od 30 ml/min (utvrđen iz serumskog kreatinina pomoću Cockroftove i Gaultove formule) nije potrebna prilagodba doze. Bolesnici s klirensom kreatinina 30 ml/min ili manjim nisu ispitivani u kliničkim ispitivanjima. Podaci o intravenskoj administraciji iloprosta ukazuju da je u bolesnika sa zatajenjem bubrega na dijalizi eliminacija smanjena. Stoga se primjenjuju iste preporuke o doziranju kao i u slučaju bolesnika s oštećenjem funkcije jetre (vidjeti gore).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Ventavis u djece u dobi do 18 godina nisu još ustanovljene. Podaci iz kontroliranih kliničkih ispitivanja nisu dostupni.

Način primjene

Ventavis je namijenjen inhalacijskoj primjeni nebulizacijom.

Kako bi se nehotično izlaganje svelo na najmanju mjeru, preporučuje se dobro prozračivati prostoriju.

Sprema za upotrebu, otopina za nebulizator Ventavis primjenjuje se s odgovarajućim uređajem za inhalaciju (nebulizatorom) (vidjeti niže i dio 6.6).

Bolesnici stabilizirani na jednom nebulizatoru ne smiju prelaziti na drugi nebulizator bez nadzora nadležnog liječnika jer je dokazano da različiti nebulizatori stvaraju aerosole čija se fizička svojstva blago razlikuju, a isporuka otopine može biti brža (vidjeti dio 5.2).

- **Breelib**

Breelib je mali, ručni, nebulizatorski sustav s baterijskom napajanjem s tehnologijom vibrirajuće mrežice koji se aktivira udahom.

Ventavis 10 mikrograma/ml (ampula od 1 ml) i Ventavis 20 mikrograma/ml otopina za nebulizator

Ventavis 10 mikrograma/ml (ampula od 1 ml) otopina za nebulizator isporučuje 2,5 mikrograma, a Ventavis 20 mikrograma/ml otopina za nebulizator isporučuje 5 mikrograma u nastavku za usta Breelib nebulizatora.

Na početku liječenja lijekom Ventavis ili ako bolesnik prelazi s uporabe drugog uređaja na Breelib, prva inhalacija mora se provesti s ampulom od 1 ml lijeka Ventavis 10 mikrograma/ml (vidjeti dio 4.4). Ako se inhalacija lijeka Ventavis 10 mikrograma/ml dobro podnosi, dozu je potrebno povećati primjenom lijeka Ventavis 20 mikrograma/ml. Ta se doza mora održavati. U slučaju slabog podnošenja lijeka Ventavis 20 mikrograma/ml, doza se mora smanjiti primjenom ampule od 1 ml lijeka Ventavis 10 mikrograma/ml (vidjeti dio 4.4).

Trajanje jedne inhalacije s Breelib nebulizatorom je otprilike 3 minute, što je odraz veće brzine isporuke lijeka uz uporabu uređaja Breelib u usporedbi s drugim nebulizatorima.

Potreban je pomni nadzor bolesnika koji započinju liječenje lijekom Ventavis ili prelaze s drugog nebulizatora na Breelib od strane nadležnog liječnika kako bi se osiguralo da se doza i brzina inhalacije dobro podnose.

Kada se koristi nebulizator Breelib, potrebno je slijediti upute za uporabu priložene uz uređaj. Komoru za lijek napunite lijekom Ventavis neposredno prije primjene.

- **I-Neb AAD**

Sustav I-Neb AAD je prijenosni ručni nebulizatorski sustav s tehnologijom vibrirajuće mrežice. Taj sustav stvara kapljice pomoću ultrazvuka koji potiskuje otopinu kroz mrežicu. Nebulizator I-Neb AAD pokazao se prikladnim za primjenu Ventavis 10 mikrograma/ml (ampula od 1 ml) i 20 mikrograma/ml otopine za nebulizator. Medijan mase aerodinamičkog promjera (MMAD) aerosola izmjeren pri upotrebi I-Neb nebulizatorskog sustava opremljenog diskom snage razine 10 bio je sličan za Ventavis 20 mikrograma/ml (zlatni program) i Ventavis 10 mikrograma/ml (ljubičasti program) otopine za nebulizator (tj. MMAD je iznosio oko 2 mikrometra), ali s bržim isporučivanjem kada se koristi Ventavis 20 mikrograma/ml.

Dozu koja se primjenjuje putem sustava I-Neb AAD kontrolira komora za lijek u kombinaciji s kontrolnim diskom. Svaka komora za lijek obilježena je odgovarajućom bojom i ima kontrolni disk označen tom istom odgovarajućom bojom.

Ventavis 10 mikrograma/ml otopina za nebulizator (ampula od 1 ml)

Na početku liječenja lijekom Ventavis s I-Neb sustavom, prva doza koja se inhalira je 2,5 mikrograma iloprosta dostavljena putem nastavka za usta nebulizatora primjenom ampule od 1 ml

lijeka Ventavis 10 mikrograma/ml. Ako se ta doza podnosi dobro, dozu je potrebno povećati i zadržati na dozi s 5 mikrograma iloprosta primjenom ampule od 1 ml lijeka Ventavis 10 mikrograma/ml. U slučaju slabe podnošljivosti doze od 5 mikrograma, doza se mora smanjiti na 2,5 mikrograma iloprosta.

Ovim nebulizatorom prati se obrazac disanja kako bi se odredilo vrijeme impulsa za aerosol potrebno za isporuku unaprijed određene doze iloprosta od 2,5 do 5 mikrograma.

Za dozu od 2,5 mikrograma lijeka Ventavis 10 mikrograma/ml koristi se komora za lijek s crvenim jezičkom u kombinaciji s crvenim kontrolnim diskom.

Za dozu od 5 mikrograma lijeka Ventavis 10 mikrograma/ml koristi se komora za lijek s ljubičastim jezičkom u kombinaciji s ljubičastim kontrolnim diskom.

Za svaku inhalaciju pomoću I-Neb AAD sadržaj jedne ampule od 1 ml lijeka Ventavis 10 mikrograma/ml označene s dva prstena u boji (bijeli - žuti), premješta se u komoru za lijek neposredno prije primjene.

Lijek	Prsten u boji na ampuli	Doza	I-Neb AAD		Predvideno trajanje inhalacije
			Jezičak u komori za lijek	Kontrolni disk	
Ventavis 10 µg/ml	ampula od 1 ml bijeli - žuti prsten	2,5 µg	crveni	crveni	3,2 min
		5 µg	ljubičasti	ljubičasti	6,5 min

Ventavis 20 mikrograma/ml otopina za nebulizator

Prelazak na Ventavis 20 mikrograma/ml može se razmotriti samo u bolesnika koji su na održavanju dozom od 5 mikrograma i koji su opetovano imali produljeno vrijeme inhalacije s lijekom Ventavis 10 mikrograma/ml, što može rezultirati nepotpunom inhalacijom.

Ako se prelazi s lijeka Ventavis 10 mikrograma/ml na Ventavis 20 mikrograma/ml, neophodan je pomni nadzor nadležnog liječnika zbog kontrole akutne podnošljivosti vezano uz bržu primjenu iloprosta pri dvostrukoj koncentraciji.

Ovim nebulizatorom prati se obrazac disanja da bi se odredilo vrijeme impulsa za aerosol potrebno za isporuku unaprijed određene doze iloprosta od 5 mikrograma.

Za dozu od 5 mikrograma lijeka Ventavis 20 mikrograma/ml koristi se komora za lijek sa zlatnim jezičkom u kombinaciji sa zlatnim kontrolnim diskom.

Za svaku inhalaciju pomoću I-Neb AAD sadržaj jedne ampule od 1 ml lijeka Ventavis 20 mikrograma/ml označene s dva prstena u boji (žuti - crveni), premješta se u komoru za lijek neposredno prije primjene.

Lijek	Prsten u boji na ampuli	Doza	I-Neb AAD	
			Jezičak u komori za lijek	Kontrolni disk
Ventavis 20 µg/ml	ampula od 1 ml žuti - crveni prsten	5 µg	zlatni	zlatni

- **Venta-Neb**

Venta-Neb, prijenosni ultrazvučni nebulizator s baterijskim napajanjem pokazao se prikladnim za primjenu Ventavis 10 mikrograma/ml otopine za nebulizator (ampula od 2 ml). Izmjereni medijan mase aerodinamičkog promjera kapljica aerosola iznosio je 2,6 mikrometara.

Na početku liječenja lijekom Ventavis s Venta-Neb sustavom, prva doza koja se inhalira je 2,5 mikrograma iloprosta dostavljena putem nastavka za usta nebulizatora uz korištenje ampule od 2 ml lijeka Ventavis 10 mikrograma/ml. Ako se ta doza podnosi dobro, doziranje se treba povećati i zadržati na dozi s 5 mikrograma iloprosta korištenjem ampule od 2 ml lijeka Ventavis 10 mikrograma/ml. U slučaju slabe podnošljivosti doze od 5 mikrograma, doza se mora smanjiti na 2,5 mikrograma iloprosta.

Za svaku inhalaciju pomoću nebulizatora Venta-Neb, sadržaj jedne ampule od 2 ml lijeka Ventavis 10 mikrograma/ml označene s dva prstena u boji (bijeli - ružičasti), premješta se u komoru za lijek neposredno prije primjene.

Moguća su dva programa primjene:

P1 program 1: 5 mikrograma djelatne tvari u nastavku za usta uz 25 ciklusa inhalacije.

P2 program 2: 2,5 mikrograma djelatne tvari u nastavku za usta uz 10 ciklusa inhalacije.

Odluku o odabiru unaprijed određenog programa donosi liječnik.

Venta-Neb bolesniku daje vizualni i zvučni signal za početak inhalacije. Zaustavlja se nakon primjene unaprijed određene doze.

Da bi se postigla optimalna veličina kapljica za primjenu Ventavis 10 mikrograma/ml otopine za nebulizator, potrebno je koristiti zelenu ploču. Pojedini potražite u uputama za uporabu za nebulizator Venta-Neb.

Lijek	Prsten u boji na ampuli	Doza iloprosta u nastavku za usta	Predviđeno trajanje inhalacije
Ventavis 10 µg/ml	ampula od 2 ml bijeli - ružičasti prsten	2,5 µg 5 µg	4 min 8 min

Drugi nebulizatorski sustavi

Djelotvornost i podnošljivost inhaliranog iloprosta u slučajevima primjene pomoću drugih nebulizatorskih sustava, koji stvaraju drukčija svojstva nebulizacije otopine iloprosta, nisu ustanovljene.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Stanja pri kojima učinci lijeka Ventavis na trombocite mogu povećati rizik od krvarenja (npr. aktivni peptički ulkusi, trauma, intrakranijalno krvarenje).
- Teška koronarna bolest srca ili nestabilna angina.
- Infarkt miokarda unutar posljednjih šest mjeseci.
- Dekompenzirano zatajenje srca ako nije pod pomnim nadzorom liječnika.
- Teške aritmije.
- Cerebrovaskularni događaji (npr. tranzitorna ishemijska ataka, moždani udar) unutar posljednja 3 mjeseca.
- Plućna hipertenzija zbog venske okluzivne bolesti.

- Prirođena ili stečena valvularna oštećenja s klinički značajnim poremećajima u funkciji miokarda koji nisu povezani s plućnom hipertenzijom.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Upotreba lijeka Ventavis ne preporučuje se bolesnicima s nestabilnom plućnom hipertenzijom s uznapredovalim zatajenjem desne strane srca. U slučaju slabljenja funkcije ili pogoršanja zatajenja desne strane srca potrebno je razmotriti prelazak na druge lijekove.

Hipotenzija

Na početku liječenja lijekom Ventavis potrebno je kontrolirati krvni tlak. U bolesnika s niskim sistemskim krvnim tlakom, u bolesnika s posturalnom hipotenzijom ili bolesnika koji primaju lijekove za koje je poznato da snižavaju krvni tlak, potrebno je poduzeti mjere sprječavanja dodatne hipotenzije. Ventavis se ne smije početi davati bolesnicima sa sistoličkim krvnim tlakom nižim od 85 mmHg.

Liječnici moraju biti upozoreni na komorbiditet te na lijekove koji mogu povećati rizik od hipotenzije i sinkope (vidjeti dio 4.5).

Sinkopa

Učinak inhaliranog iloprosta na vazodilataciju plućnih žila kratkog je trajanja (jedan do dva sata). Sinkopa je uobičajeni simptom same bolesti, a može se pojaviti i tijekom liječenja. Bolesnici u kojih se sinkopa pojavljuje povezana s plućnom hipertenzijom moraju izbjegavati bilo kakvo jače naprezanje, primjerice tijekom tjelesne aktivnosti. Inhaliranje prije fizičkog naprezanja može biti korisno. Povećana učestalost sinkope može biti znak prekida u liječenju, njegove nedovoljne učinkovitosti i/ili napredovanja bolesti. U takvim slučajevima potrebno je razmotriti prilagodbu i/ili promjenu terapije (vidjeti dio 4.8).

Bolesnici s bolešću respiratornog trakta

Inhalacija lijeka Ventavis može dovesti do rizika od pojave bronhospazma, posebno u bolesnika s bronhijalnom hiperaktivnošću (vidjeti dio 4.8). Nadalje, u bolesnika s popratnom kroničnom opstruktivnom bolesti pluća (KOPB) i teškom astmom nije utvrđena korist lijeka Ventavis. Bolesnike s istodobnim akutnim plućnim infekcijama, KOPB i teškom astmom potrebno je pomno nadzirati.

Venookluzivna bolest pluća

Plućni vazodilatatori mogu značajno pogoršati kardiovaskularni status bolesnika s venookluzivnom bolesti pluća. Ukoliko se pojave znakovi plućnog edema, mora se uzeti u obzir mogućnost povezane venookluzivne bolesti pluća, te se liječenje lijekom Ventavis mora prekinuti.

Prekid liječenja

Rizik od pogoršanja simptoma bolesti u slučaju prekida liječenja lijekom Ventavis nije službeno isključen. Prilikom prekida liječenja inhaliranjem iloprosta potrebno je pažljivo nadzirati bolesnika, a u bolesnika u kritičnom stanju potrebno je razmotriti alternativan način liječenja.

Oštećenje funkcije bubrega ili jetre

Podaci o intravenskoj primjeni iloprosta ukazuju na to da je eliminacija smanjena u bolesnika s jetrenom disfunkcijom i u bolesnika sa zatajenjem bubrega na dijalizi (vidjeti dio 5.2). Preporučuje se oprezna početna titracija doze uz intervale od 3-4 sata (vidjeti dio 4.2).

Razine glukoze u serumu

Dugotrajna peroralna primjena iloprost klatrata na psima u trajanju do jedne godine, bila je povezana s malim povišenjem razina koncentracije glukoze u serumu natašte. Ne može se isključiti jednak učinak u ljudi u slučaju dugotrajnog liječenja lijekom Ventavis.

Nepoželjna izloženost lijeku Ventavis

Kako bi se slučajna izloženost smanjila na najmanju moguću mjeru, preporučuje se upotreba lijeka Ventavis pomoću nebulizatora sa sustavom aktiviranja inhalacijom (kao što su Breelib ili I-Neb) te dobro prozračivanje prostorije.

Novorođenčad, dojenčad i trudnice ne smiju biti izloženi lijeku Ventavis koji se nalazi u zraku u prostoriji.

Kontakt s kožom i očima, ingestija

Ventavis otopina za nebulizator ne smije doći u kontakt s kožom ni očima; mora se izbjeći ingestija otopine Ventavis. Tijekom nebulizacije potrebno je izbjegavati korištenje maske za lice i koristiti samo nastavak za usta.

Ventavis sadrži etanol

Ovaj lijek sadrži malu količinu etanola (alkohola), manje od 100 mg po dozi.

Prelazak na nebulizator Breelib

Dostupni su ograničeni podaci o primjeni Breelib nebulizatora. Bolesnici koji prelaze s drugog uređaja na Breelib nebulizator u prvoj inhalaciji trebaju primijeniti lijek Ventavis 10 mikrograma/ml (ampula od 1 ml) kojom se dostavlja 2,5 mikrograma iloprosta putem nastavka za usta nebulizatora, uz pomni nadzor od strane liječnika kako bi se osiguralo da bolesnik dobro podnosi bržu inhalaciju koja se postiže Breelib nebulizatorom. Potrebno je da prva doza iloprosta bude 2,5 mikrograma čak i ako je bolesnik već stabilan na dozi od 5 mikrograma inhaliranih putem drugog uređaja (vidjeti dio 4.2).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Iloprost može pojačati učinke vazodilatatora i antihipertenzivnih lijekova i tako pridonijeti riziku od hipotenzije (vidjeti dio 4.4). Preporučuje se oprez u slučaju istodobne primjene lijeka Ventavis s drugim antihipertenzivima ili vazodilatatorima jer bi moglo biti potrebno prilagođavanje doze.

Budući da iloprost inhibira funkciju trombocita, njegova primjena sa sljedećim tvarima može pojačati inhibiciju funkcije trombocita posredovanu iloprostom i tako povećati rizik od krvarenja:

- antikoagulansima, kao što su
 - heparin,
 - oralni antikoagulansi (bilo kumarinski ili direktni),
- ili drugim inhibitorima agregacije trombocita, kao što su
 - acetilsalicilatna kiselina,
 - nesteroidni protuupalni lijekovi,
 - neselektivni inhibitori fosfodiesteraze, kao što je pentoksifilin,
 - selektivni inhibitori fosfodiesteraze 3 (PDE 3), kao što su cilostazol ili anagrelid
 - tiklopidin,
 - klopidogrel,
 - antagonisti glikoproteina IIb/IIIa, kao što su

- abciksimab,
 - eptifibatid,
 - tirofiban,
- defibrotid.

Bolesnike koji uzimaju antikoagulanse ili druge inhibitore agregacije trombocita preporučuje se pomno nadzirati u skladu s uobičajenom medicinskom praksom.

Intravenska infuzija iloprost nima nikakav učinak ni na farmakokinetiku višestrukih peroralnih doza digoksina niti na farmakokinetiku istodobno primijenjenog tkivnog aktivatora plazminogena (t-PA) u bolesnika.

Iako klinička ispitivanja nisu provedena, *in vitro* ispitivanja inhibicijskog potencijala iloprost na aktivnost enzima citokroma P450 pokazala su da se ne očekuje značajna inhibicija metabolizma lijekova putem tih enzima od strane iloprost.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Žene u reproduktivnoj dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja lijekom Ventavis.

Trudnoća

Žene koje boluju od plućne hipertenzije (PH) moraju izbjegavati trudnoću, jer može doći do po život opasnog pogoršanja bolesti.

Ispitivanja na životinjama pokazala su učinke na reprodukciju (vidjeti dio 5.3).

Podaci o primjeni iloprost u trudnica su ograničeni. Ako nastupi trudnoća, uzimajući u obzir moguću korist za majku, može se razmotriti primjena lijeka Ventavis, samo nakon pažljive ocjene omjera koristi i rizika, u onih trudnica koje odluče zadržati trudnoću unatoč poznatim rizicima od plućne hipertenzije u trudnoći.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se iloprost/metaboliti u majčino mlijeko u ljudi. U mlijeku štakora uočene su vrlo niske razine iloprost (vidjeti dio 5.3). Mogući rizik za dojenče ne može se isključiti, te se preporučuje izbjeći dojenje za vrijeme liječenja lijekom Ventavis.

Plodnost

Ispitivanja na životinjama nisu pokazala štetan učinak iloprost na plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

U bolesnika sa simptomima hipotenzije, primjerice omaglicom, Ventavis značajno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Na početku liječenja, dok se ne ustanove učinci na osobu, potrebno je primjenjivati mjere opreza.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Osim lokalnih učinaka koji su rezultat primjene iloprosta inhalacijom, kao što je kašalj, nuspojave na iloprost povezane su s farmakološkim svojstvima prostaciklina.

Najčešće zabilježene nuspojave ($\geq 20\%$) u kliničkim ispitivanjima jesu vazodilatacija (uključujući hipotenziju), glavobolja i kašalj. Najteže nuspojave bile su hipotenzija, krvarenja i bronhospazam.

Tablični popis nuspojava

Nuspojave navedene u nastavku temelje se na zbirnim podacima iz kliničkih ispitivanja faza II i III provedenim na 131 bolesniku koji je uzimao lijek i na podacima prikupljenim tijekom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet. Učestalosti nuspojava definirane su kao vrlo česte ($\geq 1/10$) i česte ($\geq 1/100$ i $< 1/10$). Nuspojave na lijek utvrđene samo tijekom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet, za koje se učestalost nije mogla procijeniti na temelju podataka iz kliničkih ispitivanja, navedene su pod "Učestalost nepoznata".

Unutar svake grupe učestalosti, nuspojave su prikazane u nizu, od ozbiljnijih prema manje ozbiljnim.

Klasifikacija organskih sustava (MedDRA)	Vrlo često ($\geq 1/10$)	Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)	Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
Poremećaji krvi i limfnog sustava	krvarenja* [§]		trombocitopenija
Poremećaji imunološkog sustava			preosjetljivost
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja	omaglica	
Srčani poremećaji		tahikardija palpitacije	
Krvožilni poremećaji	vazodilatacija crvenilo uz osjećaj vrućine	sinkopa [§] (vidjeti dio 4.4) hipotenzija*	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja	nelagoda/bol u prsima kašalj	dispneja faringolaringealna bol iritacija grla	bronhospazam* (vidjeti dio 4.4) / piskanje
Poremećaji probavnog sustava	mučnina	proljev povraćanje iritacija usta i jezika uključujući i bol	disgeuzija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		osip	
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	bol u čeljusti / trizmus		

Klasifikacija organskih sustava (MedDRA)	Vrlo često ($\geq 1/10$)	Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)	Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	periferni edem [§]		

* Prijavljeni su slučajevi opasni po život i/ili smrtni slučajevi.

§ vidjeti dio „Opis odabranih nuspojava“

Opis odabranih nuspojava

Krvarenja su bila vrlo česta (najčešće epistaksa i hemoptiza), što je očekivano u ovoj populaciji bolesnika s velikim udjelom bolesnika koji istodobno uzimaju antikoagulanse. Rizik od krvarenja može biti povećan u bolesnika kad se istodobno primjenjuju potencijalni inhibitori agregacije trombocita ili antikoagulansi (vidjeti dio 4.5). Smrtni slučajevi uključivali su cerebralno i intrakranijalno krvarenje.

Sinkopa je čest simptom same bolesti, ali može se pojaviti i tijekom liječenja. Povećana učestalost sinkope može biti povezana s napredovanjem bolesti ili nedovoljnom učinkovitošću lijeka (vidjeti dio 4.4).

U kliničkim ispitivanjima periferni edem bio je zabilježen u 12,2% bolesnika koji su primali iloprost i u 16,2% bolesnika koji su primali placebo. Periferni edem vrlo je čest simptom same bolesti, ali može se pojaviti i tijekom liječenja. Povećana učestalost perifernog edema može biti povezana s napredovanjem bolesti ili nedovoljnom učinkovitošću lijeka.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Simptomi

Zabilježeni su slučajevi predoziranja. Simptomi predoziranja uglavnom su povezani s vazodilacijskim učinkom iloprosta. Učestalo primijećeni simptomi nakon predoziranja su omaglica, glavobolja, naleti crvenila, mučnina, bol u čeljusti ili bol u leđima. Mogući su također i hipotenzija, povišeni krvni tlak, bradikardija ili tahikardija, povraćanje, proljev te bolovi u udovima.

Zbrinjavanje

Nije poznat specifični antidot. Preporučuju se prekid inhalacije, nadzor i simptomatske mjere.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antitrombotici, inhibitori agregacije trombocita izuzev heparina, ATK oznaka: B01AC11

Iloprost, djelatna tvar lijeka Ventavis, sintetički je analog prostaciklina. Sljedeći su farmakološki učinci opaženi *in vitro*:

- inhibicija agregacije trombocita, adhezija i reakcija otpuštanja trombocita
- dilatacija arteriola i venula
- povećanje kapilarne gustoće i smanjenje povećane propusnosti žila uzrokovane medijatorima kao što su serotonin ili histamin u mikrocirkulaciji
- stimulacija endogenog fibrinolitičkog potencijala

Farmakološki učinci nakon inhalacije lijeka Ventavis su:

Dolazi do izravne vazodilatacije plućnog arterijskog korita s posljedičnim značajnim poboljšanjem arterijskog tlaka u plućima, otpornosti žila u plućima i minutnog volumena srca, kao i zasićenja miješane venske krvi kisikom.

U malom, randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju od 12 tjedana (ispitivanje STEP), 34 bolesnika liječena bosentanom u dozi od 125 mg dvaput na dan tijekom najmanje 16 tjedana koji su bili stabilnog hemodinamičkog stanja prije uključivanja u ispitivanje, podnosili su dodatak inhaliranog iloprosta pri koncentraciji od 10 mikrograma/ml (do 5 mikrograma 6 do 9 puta na dan s prekidom tijekom spavanja). Prosječna dnevna inhalirana doza iznosila je 27 mikrograma, a prosječni je broj inhalacija po danu bio 5,6. Akutne nuspojave u bolesnika koji su istodobno primali bosentan i iloprost bile su u skladu s onima ustanovljenim tijekom duljeg iskustva u ispitivanju faze 3 u bolesnika koji su primali samo iloprost. Zbog ograničene veličine uzorka i kratkog trajanja ispitivanja ne može se donijeti pouzdan zaključak o djelotvornosti te kombinacije lijekova.

Nema dostupnih podataka iz kliničkih ispitivanja o izravnoj usporedbi akutnog hemodinamičkog odgovora nakon primjene iloprosta intravenskim putem i primjene iloprosta inhaliranjem u istih bolesnika. Primijećeni hemodinamički podaci upućuju na akutni odgovor uz pretežiti učinak liječenja inhaliranjem na plućne žile. Vazodilatacijski učinak na plućne žile svake pojedinačne inhalacije smanjuje se u roku jednog do dva sata.

Međutim, smatra se da je prediktivna vrijednost tih podataka o akutnoj hemodinamici ograničena jer akutni odgovor nije u svim slučajevima povezan s dugotrajnim pozitivnim učincima liječenja inhaliranim iloprostom.

Djelotvornost u odraslih bolesnika s plućnom hipertenzijom

Randomizirano, dvostruko slijepo, multicentrično, placebo kontrolirano ispitivanje faze III (ispitivanje RRA02997) provedeno je na 203 odrasla bolesnika (inhalirani iloprost pri koncentraciji od 10 mikrograma/ml: N = 101; placebo n = 102) sa stabilnom plućnom hipertenzijom. Inhalirani iloprost (ili placebo) dodan je uz trenutnu terapiju bolesnika, koja je mogla uključivati kombinaciju antikoagulanata, vazodilatatora (npr. blokatore kalcijevih kanala), diuretike, kisik i digitalis, ali ne i PGI₂ (prostaciklin ili njegove analoge). U 108 uključenih bolesnika dijagnosticirana je primarna plućna hipertenzija, a u 95 ih je dijagnosticirana sekundarna plućna hipertenzija, koja je u njih 56 bila povezana s kroničnom tromboembolijskom bolešću, u 34 s bolešću vezivnog tkiva (uključujući CREST i sklerodermu), dok se u 4 slučaja smatrala povezana s lijekom za smanjivanje apetita.

Vrijednosti početnog testa 6-minutnog hoda ukazivale su na umjereno ograničenje tjelesnih aktivnosti: u skupini koja je primala iloprost prosjek je iznosio 332 metra (medijan vrijednosti: 340 metara), a u skupini koja je primala placebo prosjek je iznosio 315 metara (medijan vrijednosti: 321 metar). U skupini koja je primala iloprost medijan dnevno inhalirane doze iznosio je 30 mikrograma (raspon od 12,5 do 45 mikrograma dnevno). Primarna mjera djelotvornosti definirana za ovo ispitivanje bila je kombinirani kriterij odgovora koji se sastojao od poboljšanja kapaciteta tjelesne aktivnosti (mjereno testom šestominutnog hoda) u 12 tjedana za najmanje 10% u odnosu na početnu vrijednost, i poboljšanja za najmanje jednu NYHA klasu u 12 tjedana naspram početne vrijednosti te izostanka napredovanja plućne hipertenzije ili smrti u bilo kojem trenutku prije isteka 12 tjedana. Stopa bolesnika s odgovorom na iloprost iznosila je 16,8% (17/101), dok je stopa bolesnika s odgovorom u skupini koja je primala placebo iznosila 4,9% (5/102) ($p = 0,007$).

U skupini koja je primala iloprost prosječna promjena u udaljenosti hodanja tijekom 6 minuta u odnosu na početnu vrijednost nakon 12 tjedana liječenja bila je povećanje za 22 metra (-3,3 metra u skupini koja je primala placebo bez korekcije podataka za smrtne ishode ili nedostajuće vrijednosti).

U skupini koja je primala iloprost NYHA klasa poboljšala se u 26% bolesnika (placebo: 15%) ($p = 0,032$), u 67,7% bolesnika nije bilo promjene (placebo: 76%), dok je u 6,3% bolesnika došlo do pogoršanja stanja (placebo: 9%). Invazivni hemodinamički parametri procijenjeni su na početku i nakon tretmana od 12 tjedana.

Analiza podskupina pokazala je da učinak tretmana na rezultate testa 6-minutnog hoda u odnosu na placebo nije uočen u podskupini bolesnika sa sekundarnom plućnom hipertenzijom. U podskupini od 49 bolesnika s primarnom plućnom hipertenzijom koji su 12 tjedana liječeni inhaliranim iloprostom (46 bolesnika u skupini koja je primala placebo) uočeno je prosječno povećanje rezultata testa 6-minutnog hoda od 44,7 metara u odnosu na početnu prosječnu vrijednost od 329 metara, dok je u skupini koja je primala placebo uočena promjena od -7,4 metara u odnosu na početnu izmjerenu vrijednost od 324 metra (bez korekcije podataka za smrtne ishode ili nedostajuće vrijednosti).

Pedijatrijska populacija

Na djeci s plućnom hipertenzijom nije provedeno ispitivanje s lijekom Ventavis.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Kada se iloprost pri koncentraciji od 10 mikrograma/ml primjenjuje putem inhalacije u bolesnika s plućnom hipertenzijom ili zdravih dobrovoljaca (doza iloprosta u nastavku za usta: 5 mikrograma: vrijeme inhalacije između 4,6-10,6 min), na završetku inhalacije uočene su srednje vrijednosti vršnih serumskih koncentracija od otprilike 100 do 200 pikograma/ml. Te se koncentracije smanjuju uz poluvijek između približno 5 i 25 minuta. Unutar 30 minuta do 2 sata nakon završetka inhalacije, tragovi iloprosta u središnjem odjeljku ne mogu se otkriti (granica kvantifikacije od 25 pikograma/ml).

Distribucija

Nakon inhalacije nisu provedena ispitivanja.

Nakon intravenske infuzije prividni volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže iznosio je od 0,6 do 0,8 l/kg u zdravih ispitanika. Ukupno vezanje iloprosta na proteine u plazmi neovisno je o

koncentraciji u rasponu od 30 do 3000 pikograma/ml i iznosi približno 60%, od čega je 75% rezultat vezanja za albumin.

Biotransformacija

Nakon inhalacije lijeka Ventavis nisu provedena ispitivanja metabolizma iloprosta.

Nakon intravenske primjene, iloprost se u velikoj mjeri metabolizira putem β -oksidacije karboksilnog bočnog lanca. Nepromijenjena se supstancija ne izlučuje. Glavni metabolit je tetranoriloprost, koji je pronađen u urinu u slobodnom i konjugiranom obliku. Tetranoriloprost je farmakološki neaktivan, što je dokazano u pokusima na životinjama. Rezultati *in vitro* ispitivanja otkrivaju da metabolizam koji ovisi o CYP 450 igra tek malu ulogu u biotransformaciji iloprosta. Dodatna *in vitro* ispitivanja pokazuju da je metabolizam iloprosta u plućima sličan nakon intravenske primjene ili nakon inhalacije.

Eliminacija

Nakon inhalacije nisu provedena ispitivanja.

U ispitanika s normalnim funkcijama bubrega i jetre, dispoziciju iloprosta nakon intravenske infuzije u većini slučajeva karakterizira dvofazni profil s prosječnim poluvijekom od 3 do 5 minuta, odnosno od 15 do 30 minuta. Ukupni klirens iloprosta iznosi oko 20 ml/kg/min, što ukazuje na doprinos metabolizmu iloprosta izvan jetre.

Ispitivanje masene bilance provedeno je primjenom ^3H -iloprosta u zdravih ispitanika. Nakon intravenske infuzije izlučilo se 81% ukupne radioaktivnosti, 68% u mokraći i 12% u stolici. Metaboliti se iz plazme i urina eliminiraju u 2 faze, uz izračunati poluvijek od približno 2 i 5 sati (plazma), odnosno 2 i 18 sati (urin).

Farmakokinetika nakon primjene s različitim nebulizatorima

Breelib nebulizator:

Farmakokinetika iloprosta ispitivana je u randomiziranom križnom ispitivanju na 27 bolesnika stabilnih na lijeku Ventavis 10 mikrograma/ml inhaliranom s I-Neb nebulizatorom, nakon inhalacije jednokratnih doza od 2,5 ili 5 mikrograma iloprosta pomoću nebulizatora Breelib ili I-Neb AAD. Nakon inhalacije ovih doza pomoću uređaja Breelib, maksimalna koncentracija u plazmi (C_{\max}) i sistemska izloženost ($\text{AUC} (0-t_{\text{last}})$) povećale su se proporcionalno dozi.

C_{\max} i $\text{AUC} (0-t_{\text{last}})$ nakon inhalacije 5 mikrograma iloprosta primjenom lijeka Ventavis 20 mikrograma/ml pomoću nebulizatora Breelib bila je 77%, odnosno 42% veća u usporedbi s inhalacijom iste doze primjenom lijeka Ventavis 10 mikrograma/ml pomoću sustava I-Neb AAD. C_{\max} i $\text{AUC} (0-t_{\text{last}})$ iloprosta nakon inhalacije pomoću uređaja Breelib bile su ipak i dalje u rasponu vrijednosti zabilježenih uz primjenu lijeka Ventavis 10 mikrograma/ml pomoću drugih inhalatora u različitim ispitivanjima.

I-Neb AAD nebulizator:

Farmakokinetika u posebnim uvjetima ispitivanja koji su uključivali produljeno trajanje inhalacije ispitana je u randomiziranom križnom ispitivanju na 19 zdravih odraslih muškaraca nakon inhalacije jednokratnih doza lijeka Ventavis 10 mikrograma/ml i Ventavis 20 mikrograma/ml (doza od 5 mikrograma iloprosta u nastavku za usta) pomoću uređaja I-Neb. Zabilježene su usporedive sistemske izloženosti ($\text{AUC} [0-t_{\text{last}}]$) i približno 30% više maksimalne koncentracije u serumu (C_{\max}) nakon inhalacije lijeka Ventavis 20 mikrograma/ml u odnosu na Ventavis 10 mikrograma/ml, što je bilo u skladu s opaženim kraćim trajanjem inhalacije kad se primjenjivao Ventavis 20 mikrograma/ml.

Druge posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

U ispitivanju s intravenskom infuzijom iloprosta u bolesnika sa zatajenjem bubrega u završnoj fazi na intermitentnoj dijalizi uočen je značajno niži klirens (srednja vrijednost $CL = 5 \pm 2$ ml/minuta/kg) od onog koji je uočen u bolesnika sa zatajenjem bubrega koji se ne podvrgavaju intermitentnoj dijalizi (srednja vrijednost $CL = 18 \pm 2$ ml/minuta/kg).

Oštećenje funkcije jetre

Budući da se iloprost u značajnoj mjeri metabolizira u jetri, promjene u funkciji jetre utječu na razine djelatne tvari u plazmi. U ispitivanju intravenske primjene dobiveni su rezultati od 8 bolesnika s cirozom jetre. Procijenjeni prosječni klirens iloprosta iznosio je 10 ml/minuta/kg.

Spol

Spol nema klinički značaj za farmakokinetiku iloprosta.

Starije osobe

Farmakokinetika u starijih bolesnika nije ispitivana.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Sistemska toksičnost

U ispitivanjima akutne toksičnosti pojedinačne intravenske i oralne doze iloprosta uzrokovale su teške simptome intoksikacije ili smrti (intravenski) u dozama oko dva reda veličine iznad intravenske terapijske doze. S obzirom na visoku farmakološku potentnost iloprosta i apsolutne doze potrebne u svrhu liječenja, rezultati dobiveni ispitivanjima akutne toksičnosti ne ukazuju na rizik od akutnih nuspojava za ljude. Kao što je i očekivano kod prostaciklina, iloprost je uzrokovao hemodinamičke učinke (vazodilatacija, crvenilo kože, hipotenzija, inhibicija funkcije trombocita, respiratorni distres) i općenite znakove intoksikacije, kao što su apatija, otežano kretanje i posturalne promjene.

Kontinuirana intravenska/supkutana infuzija iloprosta do 26 tjedana u glodavaca i neglodavaca nije uzrokovala nikakvu toksičnost za organe pri razinama doza većim između 14 i 47 puta od terapijske sistemske izloženosti u ljudi (na temelju razina u plazmi). Uočeni su samo očekivani farmakološki učinci, kao što su hipotenzija, crvenilo kože, dispneja, pojačani motilitet crijeva.

U ispitivanju kronične inhalacije u štakora tijekom 26 tjedana, najviša postignuta doza od 48,7 mikrograma/kg/dan označena je kao "razina bez uočenih nuspojava" (NOAEL). Sistemske izloženosti premašile su za više od 10 puta terapijske izloženosti u ljudi nakon inhalacije (C_{max} , kumulativni AUC).

Genotoksični potencijal, tumorogenost

In vitro (bakterije, stanice sisavaca, ljudski limfociti) i *in vivo* ispitivanjima (mikronukleus test) genotoksičnih učinaka nisu dali nikakve dokaze mutagenog potencijala.

U ispitivanjima tumorogenosti na štakorima i miševima nije uočen tumorogeni potencijal iloprosta.

Reproduktivna toksičnost

U ispitivanjima toksičnosti za embrije i fetuse štakora kontinuirana intravenska primjena iloprosta dovela je do anomalije jednog članka prsta na prednjim šapama u nekoliko fetusa/mladunčadi neovisno o dozi.

Te se promjene ne smatraju teratogenim učincima, nego su najvjerojatnije povezane s retardacijom rasta koju iloprost uzrokuje u završnoj fazi organogeneze zbog hemodinamičkih promjena u fetoplacentarnoj jedinici. Nije uočen poremećaj u postnatalnom razvoju i reprodukcije u potomstvu, što upućuje na to da je uočena retardacija rasta u štakora kompenzirana tijekom postnatalnog razvoja. U usporedivim ispitivanjima embriotoksičnosti kod zečeva i majmuna nisu uočene takve anomalije na prstima, kao ni druge abnormalnosti velikih struktura čak niti nakon značajno viših doza koje višestruko premašuju dozu za čovjeka.

U štakora je uočeno izlučivanje niskih razina iloprosta i/ili metabolita u mlijeko (manje od 1% iloprosta primijenjenog intravenski). U životinja izloženih lijeku tijekom laktacije nije uočen poremećaj u postnatalnom razvoju i reprodukciji.

Lokalna podnošljivost, kontaktna senzibilizacija i antigeni potencijal

U ispitivanjima inhalacije na štakorima primjena iloprosta koncentracije 20 mikrograma/ml do 26 tjedana nije uzrokovala nikakvu lokalnu nadraženost gornjeg i donjeg respiratornog trakta.

Ispitivanje senzibilizacije kože (test maksimizacije) i antigenosti na zamorcima nije pokazalo potencijal za senzibilizaciju.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

trometamol
etanol 96%
natrijev klorid
kloridna kiselina (za podešavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

Ventavis 10 mikrograma/ml otopina za nebulizator
2 godine.

Ventavis 20 mikrograma/ml otopina za nebulizator
5 godina.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Ventavis 10 mikrograma/ml otopina za nebulizator

- ampule od 1 ml, od bezbojnog stakla tipa I, s 1 ml otopine za nebulizator, označene s dva prstena u različitim bojama (bijeli - žuti).
- ampule od 3 ml, od bezbojnog stakla tipa I, s 2 ml otopine za nebulizator, označene s dva prstena u različitim bojama (bijeli - ružičasti).

Ampule s 1 ml otopine za nebulizator (za primjenu pomoću uređaja Breelib ili I-Neb AAD):

Pakiranja sadrže:

- 30 ampula
- 42 ampule.

Višestruka pakiranja sadrže:

- 168 (4 x 42) ampula
- 168 (4 x 42) ampula pakiranih zajedno sa zamjenskim setom Breelib (sadrži 1 nastavak za usta i 1 komoru za lijek).

Ampule s 2 ml otopine za nebulizator (za primjenu pomoću uređaja Venta-Neb):

Pakiranja sadrže:

- 30 ampula
- 90 ampula
- 100 ampula
- 300 ampula.

Višestruka pakiranja sadrže:

- 90 (3x30) ampula
- 300 (10x30) ampula.

Ventavis 20 mikrograma/ml otopina za nebulizator

- ampule od 1 ml, od bezbojnog stakla tipa I, s 1 ml otopine za nebulizator, označene s dva prstena u različitim bojama (žuti - crveni).

Ampule s 1 ml otopine za nebulizator (za primjenu pomoću uređaja Breelib ili I-Neb AAD):

Pakiranja sadrže:

- 30 ampula
- 42 ampule.

Višestruka pakiranja sadrže:

- 168 (4 x 42) ampula
- 168 (4 x 42) ampula pakiranih zajedno sa zamjenskim setom Breelib (sadrži 1 nastavak za usta i 1 komoru za lijek).

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Prilikom svake inhalacije, sadržaj jedne otvorene ampule lijeka Ventavis mora se neposredno prije primjene u potpunosti prenijeti u komoru za lijek.

Nakon svake inhalacije, ostatak otopine u nebulizatoru mora se baciti. Dodatno, treba pažljivo slijediti upute za higijenu i čišćenje nebulizatora priložene od strane njegovog proizvođača.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Bayer AG
51368 Leverkusen
Njemačka

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Ventavis 10 mikrograma/ml otopina za nebulizator

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 mikrograma/ml otopina za nebulizator

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA /DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 16. rujna 2003.

Datum posljednje obnove odobrenja: 26. kolovoza 2013.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Berlimed S.A.
Polígono Industrial Santa Rosa s/n
28806 Alcalá de Henares
Madrid
Španjolska

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti**

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2. Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU
VANJSKA KARTONSKA KUTIJA**

30 AMPULA S 2 ML
90 AMPULA S 2 ML
90 (3 x 30) AMPULA S 2 ML
100 AMPULA S 2 ML
300 AMPULA S 2 ML
300 (10 x 30) AMPULA S 2 ML

1. NAZIV LIJEKA

Ventavis 10 mikrograma/ml otopina za nebulizator
iloprost

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

1 ml otopine sadrži 10 mikrograma iloprosta (u obliku iloprosttrometamola).
Svaka ampula s 2 ml otopine sadrži 20 mikrograma iloprosta.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari:
trometamol, etanol 96%, natrijev klorid, kloridna kiselina (za podešavanje pH), voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za nebulizator.
30 ampula s 2 ml.
90 ampula s 2 ml.
Višestruko pakiranje: 90 (3 x 30) ampula s 2 ml.
100 ampula s 2 ml.
300 ampula s 2 ml.
Višestruko pakiranje: 300 (10 x 30) ampula s 2 ml.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za inhaliranje.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu pomoću nebulizatora Venta-Neb.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Bayer AG
51368 Leverkusen
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Ventavis 10 mikrograma/ml; 2 ml

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:

SN:

NN:

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU
UNUTARNJA KUTIJA BEZ PLAVOG OKVIRA**

PAKIRANJE S 30 AMPULA U KARTONSKOJ KUTIJI S 90 (3 x 30) AMPULA S 2 ML
PAKIRANJE S 30 AMPULA U KARTONSKOJ KUTIJI S 300 (10 x 30) AMPULA S 2 ML

1. NAZIV LIJEKA

Ventavis 10 mikrograma/ml otopina za nebulizator
iloprost

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

1 ml otopine sadrži 10 mikrograma iloprosta (u obliku iloprosttrometamola).
Svaka ampula s 2 ml otopine sadrži 20 mikrograma iloprosta.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari:
trometamol, etanol 96%, natrijev klorid, kloridna kiselina (za podešavanje pH), voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za nebulizator.
30 ampula s 2 ml. Sastavni dio višestrukog pakiranja, ne može se prodavati zasebno.
Dio višestrukog pakiranja koje sadrži 90 ampula s 2 ml.
Dio višestrukog pakiranja koje sadrži 300 ampula s 2 ml.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za inhaliranje.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu pomoću nebulizatora Venta-Neb.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Bayer AG
51368 Leverkusen
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Ventavis 10 mikrograma/ml; 2 ml

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Nije primjenjivo.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

Nije primjenjivo.

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU
VANJSKA KARTONSKA KUTIJA**

30 AMPULA S 1 ML
42 AMPULE S 1 ML
168 (4 x 42) AMPULA S 1 ML

1. NAZIV LIJEKA

Ventavis 10 mikrograma/ml otopina za nebulizator
iloprost

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

1 ml otopine sadrži 10 mikrograma iloprosta (u obliku iloprosttrometamola).
Svaka ampula s 1 ml otopine sadrži 10 mikrograma iloprosta.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari:
trometamol, etanol 96%, natrijev klorid, kloridna kiselina (za podešavanje pH), voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za nebulizator.
30 ampula s 1 ml.
42 ampule s 1 ml.
Višestruko pakiranje: 168 (4 x 42) ampula s 1 ml.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za inhaliranje.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu pomoću nebulizatora Breelib ili I-Neb.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Bayer AG
51368 Leverkusen
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Ventavis 10 mikrograma/ml; 1 ml

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:

NN:

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU
VANJSKA KARTONSKA KUTIJA**

168 (4 x 42) AMPULA S 1 ML PAKIRANIH ZAJEDNO SA ZAMJENSKIM SETOM BREELIB

1. NAZIV LIJEKA

Ventavis 10 mikrograma/ml otopina za nebulizator
iloprost

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

1 ml otopine sadrži 10 mikrograma iloprosta (u obliku iloprosttrometamola).
Svaka ampula s 1 ml otopine sadrži 10 mikrograma iloprosta.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari:
trometamol, etanol 96%, natrijev klorid, kloridna kiselina (za podešavanje pH), voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za nebulizator.
Višestruko pakiranje: 168 (4 x 42) ampula s 1 ml pakiranih zajedno sa zamjenskim setom Breelib (sadrži 1 nastavak za usta i 1 komoru za lijek).

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za inhaliranje.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu pomoću nebulizatora Breelib.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Bayer AG
51368 Leverkusen
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/03/255/013 [168 (4 x 42) x 1 ml] pakirano zajedno sa zamjenskim setom Breelib (sadrži 1 nastavak za usta i 1 komoru za lijek).

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Ventavis 10 mikrograma/ml; 1 ml

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:

NN:

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU
UNUTARNJA KUTIJA BEZ PLAVOG OKVIRA**

**PAKIRANJE S 42 AMPULE U KARTONSKOJ KUTIJI SA 168 (4 x 42) AMPULA S 1 ML
PAKIRANJE S 42 AMPULE U KARTONSKOJ KUTIJI SA 168 (4 x 42) AMPULA S 1 ML
PAKIRANIH ZAJEDNO SA ZAMJENSKIM SETOM BREELIB**

1. NAZIV LIJEKA

Ventavis 10 mikrograma/ml otopina za nebulizator
iloprost

2. NAVODENJE DJELATNE/IH TVARI

1 ml otopine sadrži 10 mikrograma iloprosta (u obliku iloprosttrometamola).
Svaka ampula s 1 ml otopine sadrži 10 mikrograma iloprosta.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari:
trometamol, etanol 96%, natrijev klorid, kloridna kiselina (za podešavanje pH), voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za nebulizator.
42 ampule s 1 ml. Dio višestrukog pakiranja, ne smije se zasebno prodavati.
Dio višestrukog pakiranja koje sadrži 168 (4 x 42) ampula s 1 ml.
Dio višestrukog pakiranja koje sadrži 168 (4 x 42) ampula s 1 ml pakiranih zajedno sa zamjenskim setom Breelib (sadrži 1 nastavak za usta i 1 komoru za lijek).

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za inhaliranje.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Bayer AG
51368 Leverkusen
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/03/255/005 [168 (4 x 42) x 1 ml]
EU/1/03/255/013 [168 (4 x 42) x 1 ml] pakirano zajedno sa zamjenskim setom Breelib (sadrži 1 nastavak za usta i 1 komoru za lijek).

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Ventavis 10 mikrograma/ml; 1 ml

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Nije primjenjivo.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

Nije primjenjivo.

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

AMPULA S 1 ML

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Ventavis 10 mikrograma/ml otopina za nebulizator
iloprost
Za inhaliranje

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

1 ml

6. DRUGO

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

AMPULA S 2 ML

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Ventavis 10 mikrograma/ml otopina za nebulizator
iloprost
Za inhaliranje

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

2 ml

6. DRUGO

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU
VANJSKA KARTONSKA KUTIJA**

30 AMPULA S 1 ML

42 AMPULE S 1 ML

168 (4 x 42) AMPULA S 1 ML

1. NAZIV LIJEKA

Ventavis 20 mikrograma/ml otopina za nebulizator
iloprost

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

1 ml otopine sadrži 20 mikrograma iloprosta (u obliku iloprosttrometamola).
Svaka ampula s 1 ml otopine sadrži 20 mikrograma iloprosta.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari:
trometamol, etanol 96%, natrijev klorid, kloridna kiselina (za podešavanje pH), voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za nebulizator.
30 ampula s 1 ml
42 ampule s 1 ml
Višestruko pakiranje: 168 (4 x 42) ampula s 1 ml

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za inhaliranje.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu pomoću nebulizatora Breelib ili I-Neb.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH
MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Bayer AG
51368 Leverkusen
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Ventavis 20 mikrograma/ml; 1 ml

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:

SN:
NN:

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU
VANJSKA KARTONSKA KUTIJA**

168 (4 x 42) AMPULA S 1 ML PAKIRANO ZAJEDNO SA ZAMJENSKIM SETOM BREELIB

1. NAZIV LIJEKA

Ventavis 20 mikrograma/ml otopina za nebulizator
iloprost

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

1 ml otopine sadrži 20 mikrograma iloprosta (u obliku iloprosttrometamola).
Svaka ampula s 1 ml otopine sadrži 20 mikrograma iloprosta.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari:
trometamol, etanol 96%, natrijev klorid, kloridna kiselina (za podešavanje pH), voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za nebulizator.
Višestruko pakiranje: 168 (4 x 42) ampula s 1 ml pakiranih zajedno sa zamjenskim setom Breelib
(sadrži 1 nastavak za usta i 1 komoru za lijek).

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za inhaliranje.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu pomoću nebulizatora Breelib.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Bayer AG
51368 Leverkusen
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/03/255/014 [168 (4 x 42) x 1 ml] pakirano zajedno sa zamjenskim setom Breelib (sadrži 1 nastavak za usta i 1 komoru za lijek).

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Ventavis 20 mikrograma/ml; 1 ml

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU
UNUTARNJA KARTONSKA KUTIJA BEZ PLAVOG OKVIRA**

PAKIRANJE S 42 AMPULE U KARTONSKOJ KUTIJI SA 168 (4 x 42) AMPULA S 1 ML
PAKIRANJE S 42 AMPULE U KARTONSKOJ KUTIJI SA 168 (4 x 42) AMPULA S 1 ML
PAKIRANO ZAJEDNO SA ZAMJENSKIM SETOM BREELIB

1. NAZIV LIJEKA

Ventavis 20 mikrograma/ml otopina za nebulizator
iloprost

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

1 ml otopine sadrži 20 mikrograma iloprosta (u obliku iloprosttrometamola).
Svaka ampula s 1 ml otopine sadrži 20 mikrograma iloprosta.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari:
trometamol, etanol 96%, natrijev klorid, kloridna kiselina (za podešavanje pH), voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za nebulizator.
42 ampule s 1 ml. Dio višestrukog pakiranja, ne smije se zasebno prodavati.
Dio višestrukog pakiranja koje sadrži 168 (4 x 42) ampula s 1 ml.
Dio višestrukog pakiranja koje sadrži 168 (4 x 42) ampula s 1 ml pakiranih zajedno sa zamjenskim setom Breelib (sadrži 1 nastavak za usta i 1 komoru za lijek).

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za inhaliranje.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Bayer AG
51368 Leverkusen
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/03/255/010 [168 (4 x 42) x 1 ml]
EU/1/03/255/014 [168 (4 x 42) x 1 ml] pakirano zajedno sa zamjenskim setom Breelib (sadrži
1 nastavak za usta i 1 komoru za lijek).

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Ventavis 20 mikrograma/ml; 1 ml

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Nije primjenjivo.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

Nije primjenjivo.

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

AMPULA S 1 ML

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Ventavis 20 mikrograma/ml otopina za nebulizator
iloprost
Za inhaliranje

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

1 ml

6. DRUGO

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Ventavis 10 mikrograma/ml otopina za nebulizator iloprost

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Ventavis i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Ventavis
3. Kako primjenjivati Ventavis
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Ventavis
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Ventavis i za što se koristi

Što je Ventavis

Djelatna tvar lijeka Ventavis je iloprost. On oponaša prirodnu tvar u tijelu koja se zove prostaciklin. Ventavis sprječava neželjeno začepljenje ili sužavanje krvnih žila te omogućuje veći protok krvi kroz žile.

Za što se koristi Ventavis

Ventavis se koristi za liječenje umjerenih slučajeva primarne plućne hipertenzije (PPH) u odraslih bolesnika. PPH je vrsta plućne hipertenzije kod koje uzrok povišenog krvnog tlaka nije poznat.

To je stanje previsokog krvnog tlaka u krvnim žilama između srca i pluća.

Ventavis se koristi za poboljšanje tjelesne sposobnosti (mogućnosti obavljanja fizičkih aktivnosti) i simptoma.

Kako Ventavis djeluje

Udisanjem maglice Ventavis se prenosi do pluća, gdje može najučinkovitije djelovati u arteriji između srca i pluća. Poboļšani protok krvi dovodi do bolje opskrbe tijela kisikom i smanjenja opterećenja srca.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Ventavis

Nemojte primjenjivati Ventavis

- **ako ste alergični** na iloprost ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.),
- **ako ste izloženi riziku od krvarenja** – na primjer, ako imate aktivan čir na želucu ili na početnom dijelu tankog crijeva (duodenalni ulkus), ako ste pretrpjeli tjelesnu ozljedu (traumu) ili ste izloženi riziku od krvarenja unutar lubanje,
- **ako imate problem sa srcem**, kao što je
 - slab dotok krvi u srčani mišić (teška koronarna bolest srca ili nestabilna angina pectoris). Simptomi mogu uključivati i bol u prsnoj koši,
 - srčani udar unutar posljednjih šest mjeseci,
 - slabo srce (dekompenzirano zatajenje srca) koje nije pod pomnim liječničkim nadzorom,
 - teške promjene srčanog ritma,
 - oštećenje srčanih zalistaka (urođeno ili stečeno) koje uzrokuje oslabljeni rad srca (koje nije povezano s plućnom hipertenzijom),
- **ako ste imali moždani udar unutar posljednja 3 mjeseca**, ili bilo koje drugo stanje koje smanjuje opskrbu mozga krvlju (npr. tranzitorna ishemijska ataka),
- **ako je Vaša plućna hipertenzija uzrokovana začepljenjem ili suženjem vene** (venska okluzivna bolest).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primijenite Ventavis:

- Inhaliranje lijeka Ventavis može uzrokovati poteškoće s disanjem (pogledajte dio 4.), osobito u bolesnika s bronhospazmom (iznenadno stezanje mišića u stijenkama malih dišnih putova) i piskanjem pri disanju. Obavijestite svog liječnika **ako imate infekciju pluća, teži oblik astme ili kroničnu bolest pluća** (kroničnu opstruktivnu bolest pluća). Liječnik će Vas pomno nadzirati.
- **Prije liječenja provjerit će Vam se krvni tlak i ako je prenizak** (gornja vrijednost niža od 85 mmHg), tada ne biste trebali započeti liječenje lijekom Ventavis.
- Općenito, trebat ćete **posebno paziti kako biste pokušali izbjeći učinke sniženog krvnog tlaka** kao što su nesvjestica i omaglica:
 - Obavijestite svog liječnika ukoliko uzimate bilo koje druge lijekove jer kombinirano djelovanje s lijekom Ventavis može dodatno sniziti Vaš krvni tlak (pogledajte pod "Drugi lijekovi i Ventavis").
 - Polako ustajte kada se dižete sa stolca ili iz kreveta.
 - Ako ste skloni nesvjestici čim ustanete iz kreveta, možda će pomoći uzimanje prve doze u danu dok se još nalazite u ležećem položaju.
 - Ako ste skloni epizodama nesvjestica, izbjegavajte bilo kakav izniman napor, primjerice tijekom tjelesne aktivnosti, a prije takvih aktivnosti može biti korisna inhalacija lijeka Ventavis.
- Uzrok epizodama nesvjestica može biti podležeća bolest. Ako se nesvjestice pojačavaju, obavijestite svog liječnika. Liječnik može razmotriti prilagodbu Vaše doze ili promjenu terapije.
- **Ako imate stanje oslabljenog rada srca, kao što je zatajenje desne strane srca, i osjećate da Vam se bolest pogoršava**, obavijestite svog liječnika. Simptomi mogu uključivati

oticanje stopala i gležnjeva, nedostatak zraka, osjećaj lupanja srca, češće mokrenje tijekom noći ili oteklina. Liječnik će razmotriti promjenu terapije.

- **Ako imate poteškoće s disanjem, iskašljavate krv i/ili se pojačano znojite, to mogu biti znakovi vode u plućima** (edem pluća). Prestanite uzimati Ventavis i odmah se obratite svom liječniku. Liječnik će utvrditi uzrok i poduzeti odgovarajuće mjere.
- **Ako imate probleme s jetrom ili vrlo teške probleme s bubrezima koji zahtijevaju dijalizu**, obavijestite svog liječnika. Doza Vam se može postupno povećavati do propisane doze ili će Vam se propisati niža doza lijeka Ventavis u odnosu na druge bolesnike (pogledajte dio 3. "Kako primjenjivati Ventavis").

Kontakt s kožom ili gutanje lijeka Ventavis

- NEMOJTE dopustiti da Vam Ventavis otopina dospije u kontakt s kožom ili očima. Ako se to ipak dogodi, odmah isperite kožu ili oči većom količinom vode.
- NEMOJTE piti ili progutati Ventavis otopinu. Ako je slučajno progutate, popijte veću količinu vode i obratite se svom liječniku.

Djeca i adolescenti

Sigurnost i djelotvornost lijeka Ventavis u djece do 18 godina nisu ustanovljeni.

Drugi lijekovi i Ventavis

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako primjenjujete, nedavno ste primijenili ili biste mogli primijeniti bilo koje druge lijekove. Ventavis i određeni drugi lijekovi mogu imati međusobni učinak na način njihova djelovanja u Vašem tijelu.

Obavijestite liječnika ako uzimate:

- **lijekove za liječenje povišenog krvnog tlaka ili bolesti srca**, kao što su
 - beta-blokatori,
 - nitratni vazodilatatori,
 - ACE inhibitori.Krvni tlak mogao bi Vam se sniziti znatno više. Liječnik će možda promijeniti doziranje.
- **lijekove koji razrjeđuju krv ili sprečavaju zgrušavanje krvi**, što uključuje
 - acetilsalicilatnu kiselinu (ASK - tvar koja se nalazi u mnogim lijekovima za snižavanje tjelesne temperature i ublažavanje boli),
 - heparin,
 - kumarinske antikoagulanse, kao što su varfarin ili fenprokumon,
 - nesteroidne protuupalne lijekove,
 - neselektivne inhibitore fosfodiesteraze, kao što je pentoksifilin,
 - selektivne inhibitore fosfodiesteraze 3 (PDE 3), kao što su cilostazol ili anagrelid,
 - tiklopidin,
 - klopidogrel,
 - antagoniste glikoproteina IIb/IIIa, kao što su
 - abciksimab,
 - eptifibatid,
 - tirofiban,
 - defibrotid.Liječnik će Vas pažljivo nadzirati.

Prije nego uzmete bilo koji lijek obratite se svom liječniku ili ljekarniku jer oni imaju više informacija o lijekovima koje je tijekom uzimanja lijeka Ventavis potrebno uzimati s oprezom ili izbjegavati.

Ventavis s hranom i pićem

Ne očekuje se učinak hrane ili pića na Ventavis. Međutim, tijekom inhalacije trebate izbjegavati uzimanje hrane ili pića.

Trudnoća

- **Ako bolujete od plućne hipertenzije**, izbjegavajte trudnoću jer u trudnoći može doći do pogoršanja Vašeg stanja te Vam čak može ugroziti život.
- **Ako biste mogli zatrudnjeti**, koristite pouzdanu kontracepciju od početka liječenja i tijekom liječenja.
- **Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete**, odmah o tome obavijestite svog liječnika. Ventavis se smije koristiti u trudnoći samo ako Vaš liječnik utvrdi da je moguća korist veća od mogućeg rizika za Vas i fetus.

Dojenje

Nije poznato prolazi li Ventavis u majčino mlijeko. Mogući rizik za dojenče ne može se isključiti te se preporučuje izbjegavati dojenje za vrijeme liječenja lijekom Ventavis.

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete bilo koji lijek.

Novorođenčad, dojenčad i trudnice ne smiju biti u istoj prostoriji dok Vi inhalirate Ventavis.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ventavis snižava krvni tlak i u nekih osoba može izazvati omaglicu ili ošamućenost. Ako osjećate takve učinke, nemojte voziti ni rukovati nikakvim alatima ili strojevima.

Ventavis sadrži etanol

Ventavis sadrži malu količinu etanola (alkohola), manje od 100 mg po dozi.

3. Kako primjenjivati Ventavis

Terapiju lijekom Ventavis smije propisati samo liječnik s iskustvom u liječenju plućne hipertenzije.

Koju količinu inhalirati i koliko dugo

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ako niste sigurni.

Doza lijeka Ventavis i trajanje liječenja koji Vam odgovaraju ovise o Vašem individualnom stanju. U to će Vas uputiti Vaš liječnik. Ne smijete mijenjati preporučenu dozu bez prethodnog savjetovanja sa svojim liječnikom.

Za primjenu lijeka Ventavis mogu se koristiti različiti nebulizatori. Ovisno o tipu uređaja i propisanoj dozi, prikladna je primjena 1 ml ili 2 ml lijeka Ventavis 10 mikrograma/ml.

- **Nebulizator BreeLib**

Ako započinjete liječenje lijekom Ventavis ili prelazite s uporabe drugog uređaja Vaša prva inhalacija bit će s lijekom Ventavis od 10 mikrograma/ml (ampula od 1 ml s bijelim i žutim prstenom). Ako dobro podnosite tu dozu, pri sljedećoj inhalaciji ćete uzeti Ventavis od 20 mikrograma/ml (ampula sa žutim i crvenim prstenom). Potrebno je nastaviti s tom dozom.

Ako ne možete podnijeti inhalaciju lijeka Ventavis 20 mikrograma/ml obratite se svom liječniku koji može odlučiti da trebate uzimati Ventavis 10 mikrograma/ml (ampula od 1 ml).

Većina osoba će imati 6 do 9 inhalacija raspoređenih tijekom cijelog dana. Jedna inhalacija s uređajem BreeLib obično traje otprilike 3 minute.

Na početku korištenja nebulizatora BreeLib, liječnik će nadzirati Vaše liječenje kako bi se uvjerio da dobro podnosite dozu i brzinu inhalacije.

- **Nebulizator I-Neb AAD (ampula od 1 ml s bijelim i žutim prstenom)**

Općenito, na početku liječenja lijekom Ventavis, prva doza koja se inhalira mora biti 2,5 mikrograma iloprost dostavljena putem nastavka za usta. Ako dobro podnosite tu dozu, Vašu dozu je potrebno povećati na 5 mikrograma iloprost i nastaviti s tom dozom. Ako ne možete podnijeti dozu od 5 mikrograma, dozu je potrebno smanjiti na 2,5 mikrograma.

Većina osoba će imati 6 do 9 inhalacija raspoređenih tijekom cijelog dana. Jedna inhalacija obično traje između 4 i 10 minuta s uređajem I-Neb AAD, ovisno o propisanoj dozi.

- **Nebulizator Venta-Neb (ampula od 2 ml s bijelim i ružičastim prstenom)**

Općenito, pri započinjanju liječenja lijekom Ventavis, prva doza koja se inhalira mora biti 2,5 mikrograma iloprost dostavljena putem nastavka za usta. Ako dobro podnosite tu dozu, Vašu dozu je potrebno povećati na 5 mikrograma i nastaviti s tom dozom. Ako ne možete podnijeti dozu od 5 mikrograma, dozu je potrebno smanjiti na 2,5 mikrograma.

Većina osoba će imati 6 do 9 inhalacija raspoređenih tijekom cijelog dana. Jedna inhalacija obično traje s uređajem Venta-Neb između 4 i 10 minuta, ovisno o propisanoj dozi.

Ventavis se može koristiti za dugotrajno liječenje ovisno o Vašim osobnim potrebama.

Ako imate probleme s bubrezima ili jetrom

Nema potrebe za izmjenom doze u bolesnika s blagim ili umjerenim problemima s bubrezima (bolesnici s klirensom kreatinina > 30 ml/min).

Ako imate vrlo teške probleme s bubrezima i potrebna Vam je dijaliza ili imate problema s jetrom, liječnik će Vam postupno uvoditi Ventavis i možda propisati manji broj inhalacija tijekom dana. Liječenje započnite inhalacijom 2,5 mikrograma iloprost korištenjem ampule od 1 ml lijeka Ventavis 10 mikrograma/ml (s bijelim i žutim prstenom). Koristite intervale od 3 - 4 sata (što odgovara primjeni od maksimalno 6 puta na dan). Nakon toga Vaš liječnik može oprezno skraćivati razmake između doziranja, ovisno o Vašem podnošenju liječenja. Ako se liječnik odluči za daljnje povišenje doze do 5 mikrograma, ponovno je potrebno izabrati početne intervale doziranja od 3 - 4 sata, te ih skraćivati na temelju Vašeg podnošenja liječenja.

Ako osjećate da je učinak lijeka Ventavis presnažan ili preslab, **obratite se liječniku ili ljekarniku.** Od liječnika zatražite da angažira osobu koja će Vam pomoći da se temeljito upoznate s korištenjem nebulizatora. Ne smijete prelaziti na drugi nebulizator bez prethodnog savjetovanja s liječnikom koji Vas liječi.

Kako inhalirati

Za svaku inhalaciju potrebno je primijeniti novu ampulu lijeka Ventavis. Neposredno prije početka inhalacije, prelomite staklenu ampulu i sav njezin sadržaj izlijte u komoru za lijek slijedeći upute za uporabu nebulizatora.

Pažljivo slijedite sve upute koje ste dobili s nebulizatorom, a osobito upute o higijeni i čišćenju nebulizatora.

Uvijek primijenite lijek Ventavis točno onako kako Vam je rekao Vaš liječnik.

- Ventavis 10 mikrograma/ml otopina za nebulizator inhalira se pomoću nebulizatora kojeg Vam je propisao liječnik (sustav Breelib, Venta-Neb ili I-Neb AAD).
- Nebulizator pretvara Ventavis otopinu u maglicu koju udišete kroz usta.
- Kako bi se spriječilo da Ventavis dođe u kontakt s kožom, pri inhalaciji je potrebno koristiti nastavak za usta. Nemojte koristiti masku za lice.
- Pažljivo slijedite sve upute koje ste dobili s nebulizatorom. Ako niste sigurni, posavjetujte se sa svojim liječnikom ili ljekarnikom.
- Sva Ventavis otopina koja preostane u nebulizatoru nakon inhalacije mora se baciti (vidjeti dio 5).

Prozračivanje prostorije

Svakako ventilirajte ili prozračite prostoriju u kojoj ste primjenjivali Ventavis. Druge bi osobe mogle biti slučajno izložene lijeku Ventavis putem zraka u prostoriji. Osobito novorođenčad, dojenčad i trudnice ne smiju biti u istoj prostoriji dok inhalirate Ventavis.

• Breelib

Komoru za lijek napunite lijekom Ventavis neposredno prije primjene. Za punjenje slijedite upute za uporabu nebulizatora.

Uređaj	Lijek	Doza iloprosta u nastavku za usta	Predviđeno trajanje inhalacije
Breelib	Ventavis 10 µg/ml (ampula od 1 ml s bijelim i žutim prstenom)	2,5 µg	3 minute

• I-Neb AAD

1. Neposredno prije početka inhalacije, prelomite staklenu ampulu koja sadrži 1 ml otopine i označena je s dva prstena u boji (bijeli - žuti) i sav njezin sadržaj izlijte u komoru za lijek u nebulizatoru.
2. Unaprijed određena doza koja se primjenjuje putem sustava I-Neb AAD kontrolira se pomoću komore za lijek u kombinaciji s kontrolnim diskom. Postoje dvije komore za lijek, označene različitim bojama. Za svaku komoru za lijek postoji kontrolni disk označen odgovarajućom bojom:
 - Za dozu od **2,5 mikrograma** koristi se komora za lijek s **crveno obojenim jezičkom zajedno s crvenim kontrolnim diskom**.
 - Za dozu od **5 mikrograma** koristi se komora za lijek s **ljubičasto obojenim jezičkom zajedno s ljubičastim kontrolnim diskom**.

3. Kako biste osigurali primanje propisane doze, provjerite boju komore za lijek i boju kontrolnog diska. Moraju oboje biti iste boje: bilo crvene za dozu od 2,5 mikrograma ili ljubičaste za dozu od 5 mikrograma.

Uređaj	Doza iloprosta u nastavku za usta	Predviđeno trajanje inhalacije
I-Neb AAD	2,5 mikrograma	3,2 min
	5 mikrograma	6,5 min

Donja tablica prikazuje sažetak uputa za korisnike za I-Neb:

Lijek	Prsten u boji na ampuli	Doza	I-Neb AAD	
			Jezičak u komori za lijek	Kontrolni disk
Ventavis 10 µg/ml	ampula od 1 ml bijeli - žuti prsten	2,5 µg	crveni	crveni
		5 µg	ljubičasti	ljubičasti

- **Venta-Neb**

1. Neposredno prije početka inhalacije, prelomite staklenu ampulu koja sadrži 2 ml otopine i označena je s dva prstena u boji (bijeli - ružičasti) i sav sadržaj izlijte u komoru za lijek u nebulizatoru.
2. Moguća su dva programa primjene:
3. Vaš će liječnik Venta-Neb prilagoditi programu koji je potreban kako biste primali propisanu dozu.
 - P1 program 1: 5 mikrograma djelatne tvari u nastavku za usta uz 25 ciklusa inhalacije.
 - P2 program 2: 2,5 mikrograma djelatne tvari u nastavku za usta uz 10 ciklusa inhalacije.
4. Radi postizanja optimalne veličine kapljica, za primjenu lijeka Ventavis potrebno je koristiti zelenu ploču.

Uređaj	Doza iloprosta u nastavku za usta	Predviđeno trajanje inhalacije
Venta-Neb	2,5 mikrograma	4 min
	5 mikrograma	8 min

Za detaljnije upute molimo pročitajte uputu za uporabu priloženu uz nebulizator ili pitajte liječnika.

Ako primijenite više lijeka Ventavis nego što ste trebali

Uzimanje veće količine lijeka Ventavis od potrebne može dovesti do omaglice, glavobolje, naleta crvenila (crvenilo lica), mučnine, boli u čeljusti ili boli u leđima.

Također bi Vam se moglo javiti sniženje ili povišenje krvnog tlaka, bradikardija (usporeni ritam srca), tahikardija (ubrzani ritam srca), povraćanje, proljev ili bolovi u udovima. Ako osjetite bilo koji od tih simptoma kada ste primijenili više lijeka Ventavis nego što ste trebali:

- prekinite s inhalacijom
- obratite se liječniku

Liječnik će Vas pratiti i liječiti nastale simptome. Specifični antidot nije poznat.

Ako ste zaboravili primijeniti Ventavis

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu. Molimo zatražite savjet liječnika što trebate napraviti.

Ako prestanete primjenjivati Ventavis

Ako prekinete ili želite prekinuti liječenje, najprije o tome porazgovarajte s Vašim liječnikom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Mogu se pojaviti sljedeće **ozbiljne nuspojave**. U slučaju njihova pojavljivanja odmah se obratite liječniku.

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- Krvarenja (najčešće krvarenje iz nosa (epistaksa) i iskašljavanje krvi (hemoptiza)) se mogu pojaviti vrlo često, posebno ako uzimate i lijekove za razrjeđivanje krvi (antikoagulanse). Rizik od krvarenja može biti povećan u bolesnika koji istodobno uzimaju i inhibitore agregacije trombocita ili antikoagulanse (pogledajte i dio 2.). Vrlo rijetko su prijavljeni smrtni slučajevi uključujući krvarenje u mozak (cerebralno i intrakranijalno krvarenje).

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- Nesvjestica (sinkopa) simptom je same bolesti, ali se može pojaviti i tijekom liječenja lijekom Ventavis (pogledajte također dio 2. "Upozorenja i mjere opreza", za savjet što možete učiniti kako biste ovo izbjegli).
- Sniženi krvni tlak (hipotenzija).

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka):

- Bronhospazam (iznenadno stezanje mišića u stijenkama malih dišnih putova) i piskanje pri disanju (pogledajte također dio 2. "Upozorenja i mjere opreza").

U nastavku se nalazi popis drugih mogućih nuspojava prema vjerojatnosti njihove pojave:

Vrlo često: mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba

- proširenje krvnih žila (vazodilacija). Simptomi mogu biti crvenilo praćeno osjećajem vrućine ili samo crvenilo lica.
- nelagoda/bol u prsnom košu
- kašalj
- glavobolja
- mučnina
- bol u čeljusti / grč mišića čeljusti (trizmus)
- oticanje udova (periferni edem)

Često: mogu se javiti u do 1 na 10 osoba

- otežano disanje (dispneja)
- omaglica
- povraćanje
- proljev

- bol prilikom gutanja (iritacija ždrijela i grkljana)
- iritacija grla
- iritacija usta i jezika, uključujući i bol
- osip
- ubrzani otkucaji srca (tahikardija)
- svjesnost o brzim ili jakim otkucajima srca (palpitacije)

Nepoznato: učestalost ne može se procijeniti iz dostupnih podataka.

- smanjen broj trombocita (trombocitopenija)
- preosjetljivost (tj. alergija)
- poremećen osjet okusa (disgeuzija)

Ostale moguće nuspojave

- Oticanje, uglavnom gležnjeva i nogu, zbog zadržavanja tekućine (periferni edem) vrlo je čest simptom same bolesti, ali se može pojaviti i tijekom liječenja lijekom Ventavis.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Ventavis

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i ampuli.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Sva Ventavis otopina koja preostane u nebulizatoru nakon inhalacije mora se baciti.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Ventavis sadrži:

- **Djelatna tvar** je iloprost.

1 ml otopine sadrži 10 mikrograma iloprosta (u obliku iloprosttrometamola).

Svaka ampula s 1 ml otopine sadrži 10 mikrograma iloprosta.

Svaka ampula s 2 ml otopine sadrži 20 mikrograma iloprosta.

- **Drugi sastojci** su trometamol, etanol, natrijev klorid, kloridna kiselina za podešavanje pH i voda za injekcije.

Kako Ventavis izgleda i sadržaj pakiranja:

Ventavis je bistra, bezbojna otopina za nebulizator namijenjena za inhalaciju pomoću nebulizatora Breelib, I-Neb ili Venta-Neb.

Ventavis 10 mikrograma/ml je dostupan u bezbojnim ampulama koje sadrže ili 1 ml ili 2 ml otopine za nebulizator.

Ventavis 10 mikrograma/ml je dostupan u sljedećim pakiranjima:

- ampule od 1 ml za primjenu pomoću nebulizatora Breelib ili I-Neb:
 - Pakiranje sadrži 30 ili 42 ampule za primjenu pomoću nebulizatora Breelib i I-Neb.
 - Višestruko pakiranje sadrži 168 (4x42) ampula za primjenu pomoću nebulizatora Breelib i I-Neb.
 - Višestruko pakiranje sadrži 168 (4x42) ampula sa zamjenskim setom za Breelib (sadrži 1 nastavak za usta i 1 komoru za lijek).

Ampule koje sadrže 1 ml označene su s dva prstena u boji (bijeli - žuti).

- ampule od 2 ml za primjenu pomoću nebulizatora Venta-Neb:
 - Pakiranje sadrži 30, 90, 100 ili 300 ampula.
 - Višestruko pakiranje sadrži 90 (3 x 30) ili 300 (10 x 30) ampula.

Ampule koje sadrže 2 ml označene su s dva prstena u boji (bijeli - ružičasti).

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

Bayer AG
51368 Leverkusen
Njemačka

Proizvođač:

Berlimed S.A.
Polígono Industrial Santa Rosa s/n
28806 Alcalá de Henares
Madrid
Španjolska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België / Belgique / Belgien

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

България

Байер България ЕООД
Тел. +359 02-424 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 2999313

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)297-28 06 66

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

United Kingdom

Bayer plc
Tel: +44 (0) 118 206 3000

Ova uputa je zadnji puta revidirana u 02/2019.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za

lijekove: <http://www.ema.europa.eu>. Tamo se također nalaze poveznice na druge internetske stranice o rijetkim bolestima i njihovom liječenju.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Upute za uporabu i rukovanje

Bolesnici stabilizirani na jednom nebulizatoru ne bi smjeli prelaziti na korištenje drugog nebulizatora bez pomnog nadzora svog liječnika jer je dokazano da različiti nebulizatori stvaraju aerosole čija se fizička svojstva blago razlikuju i koji mogu brže isporučiti otopinu (vidjeti dio 5.2 sažetka opisa svojstava lijeka).

Kako bi se nehotično izlaganje svelo na najmanju mjeru, preporučuje se dobro prozračivati prostoriju.

• **Breelib**

Kada koristite nebulizator Breelib, slijedite upute za uporabu priložene uz uređaj. Komoru za lijek napunite lijekom Ventavis neposredno prije primjene.

Uređaj	Lijek	Doza iloprosta u nastavku za usta	Procijenjeno trajanje inhalacije
Breelib	Ventavis 10 µg/ml (ampula od 1 ml s bijelim i žutim prstenom)	2,5 µg	3 minute

• **I-Neb AAD**

Sustav I-Neb AAD je prijenosni ručni nebulizatorski sustav s tehnologijom vibrirajuće mrežice. Taj sustav stvara kapljice pomoću ultrazvuka koji potiskuje otopinu kroz mrežicu. Nebulizator I-Neb AAD pokazao se prikladnim za primjenu lijeka Ventavis 10 mikrograma/ml (ampula od 1 ml s bijelim i žutim prstenom).

Izmjereni MMAD kapljica aerosola bio je 2,1 mikrometara.

Ovim nebulizatorom prati se obrazac disanja kako bi se odredilo vrijeme impulsa za aerosol potrebno za isporuku unaprijed određene doze iloprosta od 2,5 ili 5 mikrograma.

Dozu koja se primjenjuje putem sustava I-Neb AAD kontrolira komora za lijek u kombinaciji s kontrolnim diskom. Svaka komora za lijek obilježena je bojom i ima kontrolni disk označen tom odgovarajućom bojom.

- Za dozu od **2,5 mikrograma** koristi se komora za lijek s **crvenim jezičkom u kombinaciji s crvenim kontrolnim diskom.**
- Za dozu od **5 mikrograma** koristi se komora za lijek s **ljubičastim jezičkom u kombinaciji s ljubičastim kontrolnim diskom.**

Za svaku inhalaciju pomoću I-Neb AAD sadržaj jedne ampule od 1 ml lijeka Ventavis označene s dva prstena u boji (bijeli - žuti), premješta se u komoru za lijek neposredno prije primjene.

Uređaj	Doza iloprosta u nastavku za usta	Predviđeno trajanje inhalacije
I-Neb AAD	2,5 mikrograma 5 mikrograma	3,2 min 6,5 min

Donja tablica prikazuje sažetak uputa za korisnike za I-Neb za Ventavis:

Lijek	Prsten u boji na ampuli	Doza	I-Neb AAD	
			Jezičak u komori za lijek	Kontrolni disk
Ventavis 10 µg/ml	ampula od 1 ml bijeli - žuti prsten	2,5 µg	crveni	crveni
		5 µg	ljubičasti	ljubičasti

- **Venta-Neb**

Venta-Neb, prijenosni ultrazvučni nebulizator s baterijskim napajanjem pokazao se prikladnim za primjenu lijeka Ventavis 10 mikrograma/ml. Izmjereni medijan mase aerodinamičkog promjera kapljica aerosola iznosio je 2,6 mikrometara. Neposredno prije svake pojedinačne inhalacije sadržaj jedne ampule od 2 ml Ventavis 10 mikrograma/ml otopine za nebulizator označene s dva prstena u boji (bijeli - ružičasti) premješta se u komoru za lijek u nebulizatoru.

Moguća su dva programa primjene:

- P1 program 1: 5 mikrograma djelatne tvari u nastavku za usta uz 25 ciklusa inhalacije.
- P2 program 2: 2,5 mikrograma djelatne tvari u nastavku za usta uz 10 ciklusa inhalacije.

Odluku o odabiru unaprijed određenog programa donosi liječnik.

Venta-Neb bolesniku daje vizualni i zvučni signal za početak inhalacije. Zaustavlja se nakon primjene unaprijed određene doze. Da bi se postigla optimalna veličina kapljica za primjenu lijeka Ventavis, potrebno je koristiti zelenu ploču. Pojednosti potražite u uputama za upotrebu za nebulizator Venta-Neb.

Uređaj	Doza iloprosta u nastavku za usta	Predviđeno trajanje inhalacije
Venta-Neb	2,5 mikrograma 5 mikrograma	4 min 8 min

Djelotvornost i podnošljivost inhaliranog iloprosta u slučajevima primjene pomoću drugih nebulizatorskih sustava, koji stvaraju drukčija svojstva nebulizacije otopine iloprosta, nisu ustanovljene.