

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ventavis 10 Mikrogramm/ml Lösung für einen Vernebler

Ventavis 20 Mikrogramm/ml Lösung für einen Vernebler

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ventavis 10 Mikrogramm/ml Lösung für einen Vernebler

1 ml Lösung enthält 10 Mikrogramm Iloprost (als Iloprost-Trometamol).

Jede Ampulle zu 1 ml Lösung enthält 10 Mikrogramm Iloprost.

Jede Ampulle zu 2 ml Lösung enthält 20 Mikrogramm Iloprost.

Ventavis 20 Mikrogramm/ml Lösung für einen Vernebler

1 ml Lösung enthält 20 Mikrogramm Iloprost (als Iloprost-Trometamol).

Jede Ampulle zu 1 ml Lösung enthält 20 Mikrogramm Iloprost.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

- Ventavis 10 Mikrogramm/ml:
Jeder ml enthält 0,81 mg Ethanol 96 % (entspricht 0,75 mg Ethanol).
- Ventavis 20 Mikrogramm/ml:
Jeder ml enthält 1,62 mg Ethanol 96 % (entspricht 1,50 mg Ethanol).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Lösung für einen Vernebler.

Ventavis 10 Mikrogramm/ml Lösung für einen Vernebler

Klare, farblose Lösung.

Ventavis 20 Mikrogramm/ml Lösung für einen Vernebler

Klare, farblose bis leicht gelbliche Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung erwachsener Patienten mit primärer pulmonaler Hypertonie im funktionellen Schweregrad NYHA III zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit und der Symptomatik.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

| Arzneimittel | Für die Anwendung geeignetes Inhalationsgerät (Vernebler) | | |
|---------------------------|---|-----------|-----------|
| Ventavis 10 Mikrogramm/ml | Breelib | I-Neb AAD | Venta-Neb |
| Ventavis 20 Mikrogramm/ml | Breelib | I-Neb AAD | |

Die Anwendung von Ventavis sollte nur von einem in der Behandlung der pulmonalen Hypertonie erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden.

Dosierung

Dosierung pro Einzelinhalation

Die Behandlung mit Ventavis ist mit einer inhalierten Erstdosis von 2,5 Mikrogramm Iloprost als am Mundstück des Verneblers freigesetzte Dosis einzuleiten. Wenn diese Dosis gut vertragen wird, ist die Dosis auf 5 Mikrogramm Iloprost zu erhöhen und auf diesem Niveau zu halten. Im Falle einer schlechten Verträglichkeit der 5-Mikrogramm-Dosis, sollte die Dosis auf 2,5 Mikrogramm Iloprost reduziert werden.

Tagesdosis

Pro Tag sollten 6 bis 9 Einzelinhalationsdosen angewendet werden, je nach individuellem Bedarf und Verträglichkeit.

Behandlungsdauer

Die Dauer der Behandlung richtet sich nach dem klinischen Zustand und unterliegt der Entscheidung des Arztes. Sollte es unter dieser Behandlung zu einer Verschlechterung kommen, sollte eine intravenöse Prostacyclinbehandlung in Erwägung gezogen werden.

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Leberfunktion

Die Elimination von Iloprost ist bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen herabgesetzt (siehe Abschnitt 5.2).

Um eine unerwünschte Akkumulation im Tagesverlauf zu vermeiden, ist bei diesen Patienten während der anfänglichen Dosistitration besonders vorsichtig vorzugehen. Zunächst sollten Dosen von 2,5 Mikrogramm Iloprost unter Anwendung von Ventavis 10 Mikrogramm/ml in einem Intervall von 3 - 4 Stunden angewendet werden (entspricht einer Anwendung von max. 6 Dosen pro Tag). Anschließend können die Dosierintervalle vorsichtig je nach individueller Verträglichkeit verkürzt werden. Wenn eine Dosis von bis zu 5 Mikrogramm Iloprost angezeigt ist, sollten auch hier zunächst wieder Dosierintervalle von 3 - 4 Stunden gewählt werden, die später je nach individueller Verträglichkeit verkürzt werden können. Eine Akkumulation von Iloprost nach mehrtägiger Behandlung ist aufgrund der nächtlichen Anwendungspause nicht wahrscheinlich.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Es besteht keine Notwendigkeit zur Dosisanpassung bei Patienten mit einer Kreatinin-clearance > 30 ml/min (Bestimmung des Serum-Kreatinins nach der Formel von Cockcroft und Gault). Patienten mit einer Kreatinin-clearance von ≤ 30 ml/min wurden in den klinischen Prüfungen nicht untersucht. Daten mit intravenös verabreichtem Iloprost weisen darauf hin, dass die Ausscheidung bei Patienten mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz herabgesetzt ist. Daher gelten die gleichen Dosierungsempfehlungen wie für Patienten mit Leberfunktionsstörung (siehe vorheriger Abschnitt).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ventavis bei Kindern im Alter von bis zu 18 Jahren ist nicht erwiesen.

Es liegen keine Daten aus kontrollierten klinischen Studien vor.

Art der Anwendung

Ventavis ist zur Inhalation der vernebelten Lösung bestimmt.

Es wird empfohlen, die Räumlichkeiten gut zu belüften, um eine versehentliche Exposition zu minimieren.

Die gebrauchsfertige Ventavis Lösung für einen Vernebler wird mit einem geeigneten Inhalationsgerät (Vernebler) angewendet (siehe unten und Abschnitt 6.6).

Patienten, die auf einen Vernebler eingestellt sind, sollten nicht ohne ärztliche Überwachung zu einem anderen Vernebler wechseln, da sich gezeigt hat, dass sich die physikalischen Eigenschaften des Aerosols unterschiedlicher Vernebler leicht unterscheiden und möglicherweise die Lösung schneller freigesetzt wird (siehe Abschnitt 5.2).

- **Breelib**

Breelib ist ein kleines, batteriebetriebenes, durch Atmen aktiviertes System mit „*Vibrating-mesh*“-Technologie.

Ventavis 10 Mikrogramm/ml (1 ml Ampulle) und Ventavis 20 Mikrogramm/ml Lösung für einen Vernebler

Am Mundstück des Breelib-Verneblers setzt Ventavis 10 Mikrogramm/ml Lösung für einen Vernebler (1 ml Ampulle) 2,5 Mikrogramm Iloprost frei, und Ventavis 20 Mikrogramm/ml Lösung für einen Vernebler setzt 5 Mikrogramm Iloprost frei.

Zu Beginn der Ventavis-Behandlung oder beim Wechsel des Patienten auf ein anderes Gerät sollte die erste Inhalation mit der 1 ml Ampulle Ventavis 10 Mikrogramm/ml erfolgen (siehe Abschnitt 4.4). Wenn die Inhalation von Ventavis 10 Mikrogramm/ml gut vertragen wird, ist die Dosierung zu erhöhen, indem Ventavis 20 Mikrogramm/ml angewendet wird. Die Dosis ist beizubehalten. Im Falle einer schlechten Verträglichkeit von Ventavis 20 Mikrogramm/ml sollte die Dosis durch die Anwendung der 1 ml Ampulle Ventavis 10 Mikrogramm/ml reduziert werden (siehe Abschnitt 4.4).

Die Dauer einer Einzelinhalation mit dem Breelib-Vernebler beträgt ca. 3 Minuten, was die schnellere Freisetzungsrates von Breelib im Vergleich zu anderen Verneblern widerspiegelt.

Patienten, die mit der Behandlung mit Ventavis beginnen oder von einem anderen Gerät auf Breelib wechseln, müssen durch den behandelnden Arzt engmaschig überwacht werden, um sicher zu stellen, dass die Dosierung und Geschwindigkeit der Inhalation gut vertragen werden.

Beim Gebrauch des Breelib-Verneblers ist die dem Gerät beiliegende Gebrauchsanleitung zu beachten.

Die Verneblerkammer ist erst unmittelbar vor der Anwendung mit Ventavis zu füllen.

- **I-Neb AAD**

Das I-Neb-AAD-System ist ein tragbares Handverneblersystem mit „*Vibrating-mesh*“-Technologie. Bei diesem System werden Tröpfchen durch Ultraschall-Technik erzeugt, wobei die Lösung durch ein Maschengeflecht gedrückt wird. Der I-Neb-AAD-Vernebler hat sich als geeignet für die Gabe von Ventavis 10 Mikrogramm/ml (1 ml Ampulle) und 20 Mikrogramm/ml Lösung für einen Vernebler erwiesen. Die mittlere Tröpfchengröße (MMAD) des Aerosols, gemessen an einem I-Neb-Verneblungssystem ausgestattet mit einem Power Level 10 Chip, war zwischen Ventavis 20 Mikrogramm/ml (goldener Programmchip) und Ventavis 10 Mikrogramm/ml (lilafarbener Programmchip) gleich (z. B.: ca. 2 Mikrometer). Bei Anwendung von Ventavis 20 Mikrogramm/ml ist die Freisetzung jedoch schneller.

Die abgegebene Dosis des I-Neb-AAD-Systems wird gemeinsam durch die Verneblerkammer und einen Programmchip gesteuert. Jede Verneblerkammer ist farbkodiert und verfügt über einen entsprechenden farbkodierten Programmchip.

Ventavis 10 Mikrogramm/ml Lösung für einen Vernebler (1 ml Ampulle)

Zu Beginn der Ventavis-Behandlung mit dem I-Neb-System ist eine inhalierte Erstdosis von 2,5 Mikrogramm Iloprost (am Mundstück des Verneblers freigesetzte Dosis) mit der 1 ml Ampulle Ventavis 10 Mikrogramm/ml anzuwenden. Wenn diese Dosis gut vertragen wird, ist die Dosis auf 5 Mikrogramm Iloprost zu erhöhen, indem die 1 ml Ampulle Ventavis 10 Mikrogramm/ml

angewendet und die Dosis beibehalten wird. Im Falle einer schlechten Verträglichkeit der 5-Mikrogramm-Dosis, sollte die Dosis auf 2,5 Mikrogramm Iloprost reduziert werden.

Dieser Vernebler überwacht das Atemmuster, um die Aerosolimpulszeit zu ermitteln, die für eine Abgabe der voreingestellten Dosis von 2,5 oder 5 Mikrogramm Iloprost erforderlich ist.

Für die 2,5-Mikrogramm-Dosis von Ventavis 10 Mikrogramm/ml wird die Verneblerkammer mit dem roten Verschluss zusammen mit dem roten Programmchip verwendet.

Für die 5-Mikrogramm-Dosis von Ventavis 10 Mikrogramm/ml wird die Verneblerkammer mit dem lilafarbenen Verschluss zusammen mit dem lilafarbenen Programmchip verwendet.

Für jede Einzelinhalation mit dem I-Neb-AAD muss der Inhalt einer 1 ml Ampulle Ventavis 10 Mikrogramm/ml, die mit zwei farbigen Ringen (weiß - gelb) gekennzeichnet ist, erst unmittelbar vor der Anwendung in die Verneblerkammer gegeben werden.

| Arznei- mittel | Ampulle farbige Ringe | Dosierung | I-Neb AAD | | Geschätzte Inhalations- zeit |
|----------------------|------------------------------------|-----------|--|-------------------|------------------------------------|
| | | | Verschluss der Vernebler- kammer | Programm- chip | |
| Ventavis 10 µg/ml | 1 ml Ampulle weiß - gelber Ring | 2,5 µg | rot | rot | 3,2 min |
| | | 5 µg | lilafarben | lilafarben | 6,5 min |

Ventavis 20 Mikrogramm/ml Lösung für einen Vernebler

Ausschließlich für Patienten, die mit einer Erhaltungsdosis von 5 Mikrogramm behandelt werden und bei denen es unter Ventavis 10 Mikrogramm/ml wiederholt zu verlängerten Inhalationszeiten kam, was zu einer unvollständigen Inhalation führen könnte, darf ein Wechsel zu Ventavis 20 Mikrogramm/ml in Betracht gezogen werden.

Bei einem Wechsel von Ventavis 10 Mikrogramm/ml zu Ventavis 20 Mikrogramm/ml ist eine engmaschige Überwachung durch den behandelnden Arzt erforderlich, um die akute Verträglichkeit in Bezug auf die schnellere Freisetzungsrates von Iloprost bei doppelter Konzentration zu kontrollieren. Dieser Vernebler überwacht das Atemmuster, um die Aerosolimpulszeit zu ermitteln, die für eine Abgabe der voreingestellten Dosis von 5 Mikrogramm erforderlich ist.

Für die 5-Mikrogramm-Dosis von Ventavis 20 Mikrogramm/ml wird die Verneblerkammer mit dem goldenen Verschluss zusammen mit dem goldenen Programmchip verwendet.

Für jede Einzelinhalation mit dem I-Neb-AAD muss der Inhalt einer 1 ml Ampulle Ventavis 20 Mikrogramm/ml, die mit zwei farbigen Ringen (gelb - rot) gekennzeichnet ist, erst unmittelbar vor der Anwendung in die Verneblerkammer gegeben werden.

| Arzneimittel | Ampulle farbige Ringe | Dosierung | I-Neb AAD | |
|----------------------|-----------------------------------|-----------|--|-------------------|
| | | | Verschluss der Vernebler- kammer | Programm- chip |
| Ventavis 20 µg/ml | 1 ml Ampulle gelb - roter Ring | 5 µg | gold | gold |

- **Venta-Neb**

Venta-Neb, ein tragbarer, batteriebetriebener Ultraschall-Vernebler, hat sich als geeignet für die Gabe von Ventavis 10 Mikrogramm/ml Lösung für einen Vernebler (Ampulle mit 2 ml Lösung) erwiesen. Die gemessene MMAD der Aerosol-Tröpfchen betrug 2,6 Mikrometer.

Zu Beginn der Ventavis Behandlung mit dem Venta-Neb ist eine inhalierte Erstdosis von 2,5 Mikrogramm Iloprost (am Mundstück des Verneblers freigesetzte Dosis) mit der Ampulle mit 2 ml Ventavis 10 Mikrogramm/ml anzuwenden. Wenn diese Dosis gut vertragen wird, ist die Dosis auf 5 Mikrogramm Iloprost zu erhöhen, indem die Ampulle mit 2 ml Ventavis 10 Mikrogramm/ml angewendet und die Dosis beibehalten wird. Im Falle einer schlechten Verträglichkeit der 5-Mikrogramm-Dosis, sollte die Dosis auf 2,5 Mikrogramm Iloprost reduziert werden.

Für jede Einzelinhalation mit dem Venta-Neb muss der Inhalt einer Ampulle mit 2 ml Ventavis 10 Mikrogramm/ml, die mit zwei farbigen Ringen (weiß - pink) gekennzeichnet ist, erst unmittelbar vor der Anwendung in die Verneblerkammer gegeben werden.

Es können zwei Programme verwendet werden:

P1 Programm 1: 5 Mikrogramm Wirkstoff am Mundstück, 25 Inhalationszyklen.

P2 Programm 2: 2,5 Mikrogramm Wirkstoff am Mundstück, 10 Inhalationszyklen.

Die Auswahl des voreingestellten Programms wird vom Arzt vorgenommen.

Venta-Neb fordert den Patienten durch ein optisches und ein akustisches Signal zum Einatmen auf. Nach Freisetzung der voreingestellten Dosis wird eine weitere Wirkstofffreisetzung unterbunden. Um die für die Anwendung von Ventavis 10 Mikrogramm/ml Lösung für einen Vernebler optimale Tröpfchengröße zu erhalten, muss die grüne Ablenkplatte verwendet werden. Einzelheiten hierzu sind in der Gebrauchsanleitung des Venta-Neb Verneblers zu finden.

| Arzneimittel | Ampulle farbige Ringe | Am Mundstück freigesetzte Dosis Iloprost | Geschätzte Inhalationszeit |
|-------------------|---------------------------------|--|----------------------------|
| Ventavis 10 µg/ml | 2 ml Ampulle weiß - pinker Ring | 2,5 µg 5 µg | 4 min 8 min |

Andere Verneblersysteme

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von inhaliertem Iloprost bei Anwendung mit anderen Verneblersystemen, die eine andere Vernebelungscharakteristik von Iloprost-Lösung zeigen, wurde bislang nicht untersucht.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Situationen, in denen die Wirkung von Ventavis auf die Thrombozyten das Blutungsrisiko erhöhen kann (z. B. floride Ulkuserkrankung, Trauma, intrakranielle Blutungen).
- Schwere koronare Herzkrankheit oder instabile Angina pectoris.
- Myokardinfarkt innerhalb der letzten sechs Monate.
- Dekompensierte Herzinsuffizienz, wenn diese nicht unter engmaschiger ärztlicher Kontrolle steht.
- Schwere Arrhythmien.
- Zerebrovaskuläre Ereignisse (z. B. transiente ischämische Attacke, Schlaganfall) innerhalb der letzten 3 Monate.
- Pulmonale Hypertonie aufgrund einer pulmonalen veno-okklusiven Erkrankung.
- Angeborene oder erworbene Klappendefekte mit klinisch relevanten myokardialen Funktionsstörungen, die nicht mit einer pulmonalen Hypertonie assoziiert sind.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Anwendung von Ventavis wird nicht empfohlen bei Patienten mit instabiler pulmonaler Hypertonie und mit fortgeschrittener Rechtsherzinsuffizienz. Im Fall klinischer Verschlechterung oder Zunahme der Rechtsherzinsuffizienz sollte der Wechsel zu anderen Arzneimitteln in Erwägung gezogen werden.

Hypotonie

Der Blutdruck ist während der Einleitung der Ventavis-Therapie zu überwachen. Bei Patienten mit niedrigem systemischen Blutdruck und bei Patienten mit posturaler Hypotonie oder bei Patienten, die Arzneimittel anwenden, die bekanntermaßen den Blutdruck senken, ist dafür zu sorgen, dass eine weitere Blutdrucksenkung vermieden wird. Bei Patienten mit einem systolischen Blutdruck unter 85 mmHg ist von der Einleitung einer Behandlung mit Ventavis abzusehen.

Der Arzt sollte aufmerksam auf Begleiterkrankungen oder gleichzeitig verabreichte Arzneimittel achten, die das Risiko einer Hypotonie und von Synkopen steigern könnten (siehe Abschnitt 4.5).

Synkope

Die pulmonal-vasodilatatorische Wirkung von inhaliertem Iloprost ist von kurzer Dauer (im Bereich von 1 bis 2 Stunden).

Eine Synkope ist ein häufiges Symptom der Erkrankung selbst und kann auch unter der Therapie auftreten. Patienten, bei denen im Zusammenhang mit der pulmonalen Hypertonie Synkopen auftreten, sollten jede außergewöhnliche Belastung, z. B. durch körperliche Anstrengung, vermeiden. Vor einer körperlichen Anstrengung könnte es nützlich sein zu inhalieren. Das verstärkte Auftreten von Synkopen kann therapeutische Lücken, unzureichende Wirksamkeit und/oder eine Verschlechterung der Krankheit widerspiegeln. Die Notwendigkeit einer Dosisanpassung und/oder Therapieänderung ist in diesen Fällen in Betracht zu ziehen (siehe Abschnitt 4.8).

Patienten mit Atemwegserkrankungen

Die Inhalation von Ventavis kann möglicherweise Bronchospasmen verursachen, insbesondere bei Patienten mit bronchialer Hyperaktivität (siehe Abschnitt 4.8). Zudem ist der Nutzen von Ventavis bei Patienten mit gleichzeitiger chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) und schwerem Asthma bislang nicht belegt. Patienten mit gleichzeitigen akuten pulmonalen Infektionen, COPD und schwerem Asthma sollten sorgfältig überwacht werden.

Pulmonal veno-okklusive Erkrankung

Pulmonale Vasodilatoren können den kardiovaskulären Zustand von Patienten mit pulmonal veno-okklusiver Erkrankung signifikant verschlechtern. Sollten Anzeichen eines Lungenödems auftreten, ist an die Möglichkeit einer assoziierten pulmonal veno-okklusiven Erkrankung zu denken und die Behandlung mit Ventavis abzubrechen.

Unterbrechung der Therapie

Für den Fall einer Unterbrechung der Therapie mit Ventavis kann das Risiko eines Rebound-Effektes formal nicht ausgeschlossen werden. Bei Beendigung der inhalativen Behandlung mit Iloprost sollte der Patient sorgfältig überwacht und eine Alternativbehandlung bei kritisch kranken Patienten in Betracht gezogen werden.

Eingeschränkte Nieren- oder Leberfunktion

Daten zur intravenösen Gabe von Iloprost zufolge ist bei Patienten mit Leberfunktionsstörung und bei Patienten mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz die Elimination von Iloprost reduziert (siehe Abschnitt 5.2). Eine behutsame anfängliche Dosistitration mit Dosierintervallen von 3 - 4 Stunden wird empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Blutzuckerspiegel

Eine längere orale Behandlung mit Iloprost-Clathrat bis zu einem Jahr war bei Hunden mit geringfügig erhöhten Nüchternblutzuckerspiegeln assoziiert. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass dies bei längerer Ventavis-Therapie beim Menschen ebenfalls der Fall ist.

Unbeabsichtigte Exposition mit Ventavis

Zur Minimierung einer versehentlichen Exposition wird die Anwendung von Ventavis mit atemzuggetriggerten Verneblersystemen (z. B. Breelib oder I-Neb) empfohlen. Die Räumlichkeiten sollten gut belüftet werden.

Neugeborene, Säuglinge, Kleinkinder und Schwangere sollten nicht in der Raumluft befindlichem Ventavis ausgesetzt sein.

Haut- und Augenkontakt, orale Einnahme

Ventavis-Lösung für einen Vernebler sollte nicht mit der Haut und den Augen in Kontakt kommen. Auch eine orale Aufnahme von Ventavis-Lösung sollte vermieden werden. Während der Anwendung muss eine Gesichtsmaske vermieden und nur ein Mundstück verwendet werden.

Ventavis enthält Alkohol

Ventavis 10 Mikrogramm/ml enthält 0,81 mg Alkohol (Ethanol) pro ml, entsprechend 0,081 % (w/v). Die Menge von 0,81 mg Alkohol in 1 ml dieses Arzneimittels entspricht weniger als 1 ml Bier oder Wein.

Ventavis 20 Mikrogramm/ml enthält 1,62 mg Alkohol (Ethanol) pro ml, entsprechend 0,162 % (w/v). Die Menge von 1,62 mg Alkohol in 1 ml dieses Arzneimittels entspricht weniger als 1 ml Bier oder Wein.

Die geringe Alkoholmenge in diesem Arzneimittel hat keine wahrnehmbaren Auswirkungen.

Wechsel auf den Breelib-Vernebler

Es liegen nur begrenzte Daten mit der Anwendung des Breelib-Verneblers vor. Bei Patienten, die von einem anderen Verneblertyp auf den Breelib-Vernebler wechseln, sollte die erste Inhalation unter engmaschiger ärztlicher Überwachung und mit Ventavis 10 Mikrogramm/ml (1 ml Ampulle) erfolgen, wobei 2,5 Mikrogramm Iloprost am Mundstück des Verneblers freigesetzt werden, um sicherzustellen, dass die schnellere Inhalation, die der Breelib ermöglicht, gut vertragen wird. Eine erste Dosierung mit 2,5 Mikrogramm sollte auch vorgenommen werden, wenn Patienten bereits eine Erhaltungsdosis von 5 Mikrogramm mit einem anderen Verneblertyp erhalten haben (siehe Abschnitt 4.2).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Iloprost kann die Wirkung von Vasodilatoren und Antihypertonika verstärken und damit das Risiko einer Hypotonie erhöhen (siehe Abschnitt 4.4). Bei gleichzeitiger Anwendung von Ventavis und anderen Antihypertonika oder Vasodilatoren ist Vorsicht geboten; Dosisanpassungen könnten erforderlich werden.

Da Iloprost die Thrombozytenfunktion hemmt, kann seine Anwendung zusammen mit den folgenden Substanzen die Iloprost-vermittelte Thrombozytenhemmung verstärken und dadurch das Blutungsrisiko erhöhen:

- Antikoagulanzen wie
 - Heparin,
 - orale Antikoagulanzen (entweder vom Cumarin-Typ oder direkt wirkende),
- oder sonstigen Inhibitoren der Thrombozytenaggregation wie
 - Acetylsalicylsäure,
 - nicht-steroidale Antiphlogistika,
 - nicht-selektive Phosphodiesterase-Hemmer wie Pentoxifyllin,
 - selektive Phosphodiesterase-3(PDE3)-Hemmer wie Cilostazol oder Anagrelid,
 - Ticlopidin,
 - Clopidogrel,

- Glykoprotein-IIb/IIIa-Antagonisten wie
 - Abciximab,
 - Eptifibatid,
 - Tirofiban,
- Defibrotid.

Bei Patienten, die Antikoagulanzen oder andere Thrombozytenaggregationshemmer anwenden, wird eine sorgfältige Überwachung gemäß der allgemeinen medizinischen Praxis empfohlen.

Die intravenöse Infusion von Iloprost hat beim Menschen weder eine Auswirkung auf die pharmakokinetischen Eigenschaften mehrfacher oraler Dosen von Digoxin noch auf die pharmakokinetischen Eigenschaften von gleichzeitig angewendetem Gewebeplasminogenaktivator (t-PA).

Obwohl keine klinischen Studien durchgeführt wurden, zeigten *in-vitro*-Studien zum Hemmpotenzial von Iloprost auf die Wirkung von Cytochrom P450-Enzymen, dass keine relevante Hemmung der Wirkstoffmetabolisierung über diese Enzyme durch Iloprost zu erwarten ist.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Gebärfähige Frauen

Gebärfähige Frauen sollen während der Behandlung mit Ventavis wirksame Verhütungsmethoden einsetzen.

Schwangerschaft

Frauen mit pulmonaler Hypertonie (PH) sollen eine Schwangerschaft vermeiden, da sie zu einer lebensbedrohlichen Verschlechterung der Erkrankung führen kann.

Tierexperimentelle Studien haben Reproduktionseffekte gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Iloprost bei Schwangeren vor. Im Falle einer Schwangerschaft und in Anbetracht des potenziellen Nutzens für die Mutter kann die Anwendung von Ventavis während der Schwangerschaft, nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung, bei solchen Frauen in Betracht gezogen werden, die sich trotz der bekannten Risiken einer pulmonalen Hypertonie während der Schwangerschaft für die Fortsetzung ihrer Schwangerschaft entschieden haben.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Iloprost/Metabolite in die Muttermilch übergehen. Bei Ratten wurde Iloprost in sehr geringen Mengen in der Milch nachgewiesen (siehe Abschnitt 5.3.). Ein potenzielles Risiko für den gestillten Säugling kann nicht ausgeschlossen werden; daher ist auf das Stillen während der Behandlung mit Ventavis vorzugsweise zu verzichten.

Fertilität

Tierexperimentelle Studien haben keine schädigende Wirkung von Iloprost auf die Fertilität gezeigt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Bei Patienten mit Symptomen einer Hypotonie, wie z. B. Schwindel, hat Ventavis einen großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Zu Beginn der Therapie sollte jegliche Wirkung auf den einzelnen Patienten sorgfältig ermittelt werden.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Neben lokalen Wirkungen, die auf die inhalative Anwendung von Iloprost zurückzuführen sind, wie z. B. Husten, hängen Nebenwirkungen von Iloprost mit den pharmakologischen Eigenschaften von Prostacyclinen zusammen.

Die in klinischen Studien am häufigsten ($\geq 20\%$) beobachteten Nebenwirkungen schließen Vasodilatation (einschließlich Hypotonie), Kopfschmerzen und Husten ein. Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen waren Hypotonie, Blutungsereignisse und Bronchospasmen.

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Die nachstehenden Angaben zu Nebenwirkungen basieren auf zusammengefassten Daten aus klinischen Studien der Phase II und III, in denen 131 Patienten das Arzneimittel angewendet hatten, sowie auf Daten, die nach der Markteinführung gewonnen wurden. Die Häufigkeitskategorien, in denen das Auftreten von Nebenwirkungen beschrieben wird, sind folgendermaßen definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$) und häufig ($\geq 1/100, < 1/10$). Nebenwirkungen, die lediglich im Rahmen des fortlaufenden Sicherheitsmonitorings nach der Markteinführung gemeldet wurden und deren Häufigkeit anhand von klinischen Studien nicht abzuschätzen war, sind mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ aufgeführt.

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

| Systemorganklasse (MedDRA) | Sehr häufig (≥ 1/10) | Häufig (≥ 1/100, < 1/10) | Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) |
|---|--|--|---|
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | Blutungsereignisse*§ | | Thrombozytopenie |
| Erkrankungen des Immunsystems | | | Hypersensitivität |
| Erkrankungen des Nervensystems | Kopfschmerzen | Schwindel | |
| Herzerkrankungen | | Tachykardie Palpitationen | |
| Gefäßerkrankungen | Vasodilatation Flush | Synkopen§ (siehe Abschnitt 4.4) Hypotonie* | |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | Beschwerden/ Schmerzen in der Brust Husten | Dyspnoe Pharyngolaryngeale Schmerzen Reizungen im Hals | Bronchospasmen* (siehe Abschnitt 4.4)/ pfeifende Atmung (Giemen) |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | Übelkeit | Diarrhoe Erbrechen Reizungen von Mund und Zunge einschließlich Schmerzen | Dysgeusie |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | | Hautausschlag | |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen | Schmerzen im Kiefer/Trismus | | |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | peripheres Ödem§ | | |

* Von lebensbedrohlichen und/oder fatal verlaufenden Fällen wurde berichtet.

§ Siehe Abschnitt „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Wie zu erwarten traten Blutungsereignisse (hauptsächlich Epistaxis und Hämoptysis) in dieser Patientenpopulation mit einem hohen Anteil an antikoagulierten Patienten sehr häufig auf. Das Blutungsrisiko kann bei Patienten, die zusätzlich mit potenziellen Thrombozytenaggregationshemmern oder Antikoagulanzen behandelt werden, erhöht sein (siehe Abschnitt 4.5). Fatal verlaufende Fälle schlossen zerebrale und intrakranielle Blutungen ein.

Synkopen sind ein häufiges Symptom der Erkrankung selbst, können aber auch unter der Therapie auftreten. Das vermehrte Auftreten von Synkopen kann mit einer Verschlechterung der Erkrankung oder mit einer unzureichenden Wirkung des Präparates zusammenhängen (siehe Abschnitt 4.4).

In klinischen Studien wurden periphere Ödeme bei 12,2 % der Patienten unter Iloprost und bei 16,2 % der Patienten unter Placebo berichtet. Das periphere Ödem ist ein sehr häufig vorkommendes

Symptom der Erkrankung selbst, aber es kann auch unter der Therapie auftreten. Das Auftreten eines peripheren Ödems kann mit der Verschlechterung der Erkrankung oder einer unzureichenden Wirksamkeit des Produktes zusammenhängen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Fälle von Überdosierung wurden berichtet. Symptome bei Überdosierungen sind hauptsächlich Folge der vasodilatatorischen Wirkung von Iloprost. Häufig beobachtete Symptome einer Überdosierung sind Schwindel, Kopfschmerzen, Gesichtsrötung, Übelkeit, Schmerzen im Kiefer oder Rückenschmerzen. Hypotonie, ein Anstieg des Blutdrucks, Bradykardie oder Tachykardie, Erbrechen, Diarrhoe und Schmerzen in den Extremitäten sind ebenfalls möglich.

Management

Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt. Bei Überdosierungserscheinungen wird empfohlen, die Inhalation abzubrechen, den Patienten zu beobachten und symptomatische Maßnahmen zu ergreifen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antithrombotische Mittel, Thrombozytenaggregationshemmer exklusive Heparin, ATC-Code: B01AC11

Iloprost, der Wirkstoff in Ventavis, ist ein synthetisches Prostacyclin-Analogon. Folgende pharmakologische Wirkungen wurden *in-vitro* beobachtet:

- Hemmung der Aggregation, Adhäsion und Freisetzungsreaktion von Thrombozyten
- Dilatation von Arteriolen und Venolen
- Erhöhung der Kapillardichte und Reduktion einer erhöhten Gefäßpermeabilität durch Mediatoren wie Serotonin oder Histamin in der Mikrozirkulation
- Stimulation des endogenen fibrinolytischen Potenzials

Die pharmakologischen Wirkungen nach der Inhalation von Ventavis sind:

Direkte Vasodilatation der arteriellen pulmonalen Strombahn mit anschließender signifikanter Verbesserung von pulmonalarteriellen Druck, pulmonalvaskulärem Widerstand und Herzzeitvolumen sowie gemischtvenöser Sauerstoffsättigung.

In einer kleinen, randomisierten, 12 Wochen dauernden, doppelblinden, placebokontrollierten Studie (STEP-Studie) konnte gezeigt werden, dass 34 Patienten, die 125 mg Bosentan zweimal täglich über mindestens 16 Wochen erhalten hatten und die vor Beginn der Studie in einem stabilen hämodynamischen Zustand waren, die zusätzliche Gabe von inhaliertem Iloprost in einer Konzentration von 10 Mikrogramm/ml (bis zu 5 Mikrogramm 6- bis 9-mal am Tag während der Stunden des Wachseins) gut vertrugen. Die durchschnittliche täglich inhalierte Dosis betrug 27 Mikrogramm und die durchschnittliche Anzahl an Inhalationen pro Tag 5,6. Die akuten Nebenwirkungen bei Patienten, die gleichzeitig Bosentan und Iloprost erhielten, stimmten mit denen überein, die durch umfassendere Erfahrungen aus der Phase-III-Studie an mit Iloprost allein

behandelten Patienten berichtet wurden. Über die Wirksamkeit der Kombinationstherapie konnte keine verlässliche Aussage gemacht werden, da die Stichprobe begrenzt und die Studie von kurzer Dauer war.

Es sind keine Daten aus klinischen Prüfungen verfügbar, in denen intraindividuell die akute hämodynamische Reaktion nach intravenöser Anwendung direkt mit der nach inhalativer Aufnahme von Iloprost verglichen wurde. Die beobachteten hämodynamischen Reaktionen deuten auf einen sofortigen Wirkeintritt mit bevorzugter Wirkung der inhalativen Behandlung auf die pulmonalen Gefäße hin. Die pulmonal-vasodilatatorische Wirkung jeder Einzelinhalation lässt innerhalb von ein bis zwei Stunden nach.

Jedoch wird dem prädiktiven Wert dieser Daten zur akuten Hämodynamik nur begrenzte Aussagekraft zugeschrieben, da die akute Reaktion nicht in allen Fällen mit dem Langzeitnutzen der Behandlung mit inhaliertem Iloprost korreliert.

Wirksamkeit bei Erwachsenen mit pulmonaler Hypertonie

Eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische, placebo-kontrollierte Phase III Studie (Studie RRA 02997) wurde bei 203 erwachsenen Patienten mit stabiler pulmonaler Hypertonie durchgeführt (inhaliertes Iloprost in einer Konzentration von 10 Mikrogramm/ml: n = 101; Placebo: n = 102). Inhaliertes Iloprost (oder Placebo) wurde zusätzlich zu der aktuellen Behandlung des Patienten gegeben, welche die Kombination von Antikoagulanzen, Vasodilatoren (z. B. Calciumantagonisten), Diuretika, Sauerstofftherapie und Digitalis einschließen konnte, jedoch nicht PGI₂ (Prostacyclin oder seine Analoga). Von den Patienten hatten 108 eine primäre pulmonale Hypertonie, 95 eine sekundäre pulmonale Hypertonie von denen 56 auf eine chronisch thromboembolische Erkrankung zurückzuführen waren, 34 auf Bindegewbserkrankungen beruhten (einschließlich CREST und Sklerodermie) und 4 mit der Einnahme von Appetitzüglern assoziiert waren. Die Ausgangswerte des 6-Minuten-Gehstrecken-Tests spiegelten eine mittelschwere Einschränkung der körperlichen Belastbarkeit wider: In der Iloprost-Gruppe war der Mittelwert 332 Meter (Median: 340 Meter) und in der Placebo-Gruppe war der Mittelwert 315 Meter (Median: 321 Meter). Die mediane täglich inhalierte Dosis betrug in der Iloprost-Gruppe 30 Mikrogramm (12,5 bis 45 Mikrogramm/Tag). In dieser Studie war der primäre klinische Endpunkt definiert als ein kombinierter Endpunkt, bestehend aus der Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit (6-Minuten-Gehstrecken-Test) nach 12 Wochen um mindestens 10 % im Vergleich zum Ausgangswert und der Verbesserung von mindestens einem NYHA-Stadium nach 12 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert und keine Verschlechterung der pulmonalen Hypertonie oder Tod innerhalb der ersten 12 Wochen. Bei Iloprost betrug die Ansprechrare 16,8 % (17/101) und in der Placebo-Gruppe 4,9 % (5/102) (p = 0,007).

Nach 12 Wochen Behandlung betrug die mittlere Verbesserung der Gehstrecke bestimmt im 6-Minuten-Gehstrecken-Test im Vergleich zum Ausgangswert in der Iloprost-Gruppe 22 Meter (-3,3 Meter in der Placebo-Gruppe, ohne Bereinigung der Daten für Tod oder fehlende Werte).

In der Iloprost-Gruppe verbesserte sich das NYHA-Stadium bei 26 % der Patienten (Placebo: 15 %) (p = 0,032), blieb bei 67,7 % der Patienten unverändert (Placebo: 76 %) und verschlechterte sich bei 6,3 % der Patienten (Placebo: 9 %). Invasive hämodynamische Parameter wurden zu Beginn und nach 12 Wochen der Behandlung ermittelt.

Die Analyse der Subgruppe der Patienten mit sekundärer pulmonaler Hypertonie zeigte beim 6-Minuten-Gehstrecken-Test keinen Behandlungseffekt im Sinne eines statistisch signifikanten Unterschiedes der Gehstreckenveränderung zwischen der Iloprost-Gruppe und der Placebo-Gruppe. In der Subgruppe der 49 Patienten mit primärer pulmonaler Hypertonie, die eine 12-wöchige Behandlung mit inhaliertem Iloprost erhielten (46 Patienten in der Placebogruppe), wurde eine mittlere Verbesserung von 44,7 Metern bei einem mittleren Ausgangswert von 329 Metern beim 6-Minuten-Gehstrecken-Test beobachtet im Vergleich zu einer Verschlechterung von -7,4 Metern bei einem mittleren Ausgangswert von 324 Metern in der Placebo-Gruppe (ohne Bereinigung der Daten für Tod oder fehlende Werte).

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern mit pulmonaler Hypertonie wurden keine Studien mit Ventavis durchgeführt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Bei inhalativer Anwendung von Iloprost in einer Konzentration von 10 Mikrogramm/ml bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie oder gesunden Probanden (Iloprost-Dosis am Mundstück: 5 Mikrogramm; Inhalationsdauer zwischen 4,6 und 10,6 Minuten), wurden mittlere maximale Serumkonzentrationen von etwa 100 bis 200 Pikogramm/ml am Ende der Inhalation beobachtet. Diese Konzentrationen sinken mit Halbwertszeiten zwischen ca. 5 und 25 Minuten wieder ab. Innerhalb von 30 Minuten bis 2 Stunden nach Ende der Inhalation lässt sich Iloprost im zentralen Kompartiment nicht mehr nachweisen (Grenze der quantitativen Bestimmbarkeit: 25 Pikogramm/ml).

Verteilung

Zur Verteilung von Iloprost nach Inhalation wurden keine Untersuchungen durchgeführt.

Nach intravenöser Infusion bei gesunden Probanden lag das scheinbare Verteilungsvolumen im Steady-state bei 0,6 bis 0,8 l/kg. Die Gesamtplasmaproteinbindung von Iloprost ist im Bereich von 30 bis 3.000 Pikogramm/ml konzentrationsunabhängig und beträgt ca. 60 %, von denen 75 % an Albumin gebunden sind.

Biotransformation

Zur Biotransformation von Iloprost nach Inhalation von Ventavis wurden keine Untersuchungen durchgeführt.

Nach intravenöser Gabe wird Iloprost vollständig über die β -Oxidation der Carboxyl-Seitenkette metabolisiert. Es wird keine unveränderte Substanz ausgeschieden. Der Hauptmetabolit ist Tetranoriloprost, das im Urin in freier und konjugierter Form nachweisbar ist. Tetranoriloprost ist pharmakologisch inaktiv, wie in tierexperimentellen Untersuchungen gezeigt wurde. Ergebnisse von *in-vitro*-Studien zeigen, dass die CYP-450-abhängige Metabolisierung eine untergeordnete Rolle in der Biotransformation von Iloprost spielt. *In-vitro*-Untersuchungen lassen vermuten, dass die Metabolisierung von Iloprost in den Lungen nach intravenöser Gabe oder Inhalation ähnlich ist.

Elimination

Zur Elimination von Iloprost nach Inhalation wurden keine Untersuchungen durchgeführt.

Bei Probanden mit normaler Nieren- und Leberfunktion verläuft der Abbau von Iloprost nach intravenöser Infusion in den meisten Fällen zweiphasig mit mittleren Halbwertszeiten von 3 bis 5 Minuten und 15 bis 30 Minuten. Die Gesamt-Clearance von Iloprost beträgt 20 ml/kg/min, was auf einen extrahepatischen Beitrag zur Metabolisierung von Iloprost hindeutet.

Eine Untersuchung zur Massenbilanz wurde anhand von ^3H -Iloprost bei gesunden Probanden durchgeführt. Nach intravenöser Infusion betrug die Wiederfindungsrate der Gesamtradioaktivität 81 % und die entsprechenden Wiederfindungsraten im Urin und Stuhl 68 % und 12 %. Die Metaboliten werden aus Plasma und Urin in 2 Phasen eliminiert, wobei Halbwertszeiten von ca. 2 und 5 Stunden (Plasma) bzw. 2 und 18 Stunden (Urin) berechnet wurden.

Pharmakokinetik nach Anwendung von unterschiedlichen Verneblern

Breelib Vernebler:

Die Pharmakokinetik von Iloprost wurde in einer randomisierten Crossover-Studie mit 27 Patienten, die stabil auf Ventavis 10 Mikrogramm/ml inhaliert mit dem I-Neb eingestellt waren, nach der Inhalation einer Einzeldosis von 2,5 oder 5 Mikrogramm Iloprost unter Anwendung des Breelib- oder des I-Neb-AAD-Verneblers untersucht. Nach der Inhalation dieser Dosen mit dem Breelib-Vernebler nahmen die maximalen Plasmakonzentrationen (C_{\max}) und systemischen Expositionen ($AUC(0-t_{\text{last}})$) dosisproportional zu.

Die C_{\max} und $AUC(0-t_{\text{last}})$ nach Inhalation von 5 Mikrogramm Iloprost, die als Ventavis 20 Mikrogramm/ml unter Anwendung von Breelib-Verneblers gegeben wurden, waren 77% bzw. 42% höher im Vergleich zur Inhalation derselben Dosis unter Anwendung von Ventavis 10 Mikrogramm/ml und dem I-Neb-AAD-System. Nach Inhalation von Iloprost mit dem Breelib lagen die C_{\max} und $AUC(0-t_{\text{last}})$ jedoch noch im Bereich der Werte, die mit Ventavis 10 Mikrogramm/ml mit anderen Verneblern in verschiedenen Studien festgestellt wurden.

I-Neb AAD Vernebler:

In einer randomisierten Crossover-Studie mit 19 gesunden, männlichen Erwachsenen wurde die Pharmakokinetik nach einer Inhalation einer Einzeldosis von Ventavis 10 Mikrogramm/ml bzw. Ventavis 20 Mikrogramm/ml (Dosis von 5 Mikrogramm Iloprost am Mundstück) unter den spezifischen Studienbedingungen der verlängerten Inhalationszeit untersucht. Nach der Inhalation von Ventavis 20 Mikrogramm/ml wurden vergleichbare Werte für die systemischen Expositionen ($AUC(0-t_{\text{last}})$) und um ungefähr 30% höhere maximale Serumkonzentrationen (C_{\max}) als bei Ventavis 10 Mikrogramm/ml festgestellt, was mit der beobachteten kürzeren Inhalationszeit bei Anwendung von Ventavis 20 Mikrogramm/ml im Einklang stand.

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion

In einer Untersuchung mit intravenöser Infusion von Iloprost konnte gezeigt werden, dass Patienten mit terminalem Nierenversagen, die intermittierend dialysiert wurden, eine signifikant geringere Clearance (mittlere $CL = 5 \pm 2$ ml/min/kg) aufwiesen als Patienten mit Niereninsuffizienz, die keine intermittierende Dialyse erhielten (mittlere $CL = 18 \pm 2$ ml/min/kg).

Eingeschränkte Leberfunktion

Da Iloprost überwiegend in der Leber metabolisiert wird, werden die Plasmaspiegel des Wirkstoffs durch Veränderungen der Leberfunktion beeinflusst. In einer Untersuchung zur intravenösen Anwendung wurden Ergebnisse von 8 Patienten mit Leberzirrhose gewonnen. Die mittlere Clearance von Iloprost wird auf 10 ml/min/kg geschätzt.

Geschlecht

Das Geschlecht ist nicht von klinischer Relevanz für die Pharmakokinetik von Iloprost.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten wurde die Pharmakokinetik nicht untersucht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Systemische Toxizität

In Untersuchungen am Tier zur akuten Toxizität führten einmalige intravenöse und orale Verabreichungen von Iloprost zu schweren Intoxikationserscheinungen oder Tod (intravenös) in Dosen, die etwa zwei Größenordnung über der intravenösen therapeutischen Dosis lagen. Angesichts des hohen pharmakologischen Potenzials von Iloprost und der absoluten Dosen, die für therapeutische Zwecke erforderlich sind, deuten die Ergebnisse, die in Untersuchungen zur akuten Toxizität gewonnen wurden, nicht auf ein Risiko akuter unerwünschter Wirkungen beim Menschen hin. Wie für ein Prostacyclin-Analogon zu erwarten, rief Iloprost hämodynamische Wirkungen (Vasodilatation,

Hautrötung, Hypotonie, Hemmung der Thrombozytenfunktion, Atemnot) und allgemeine Zeichen einer Intoxikation wie Apathie, Gangstörungen und Haltungsveränderungen hervor.

Intravenöse/subkutane Dauerinfusionen von Iloprost bis zu 26 Wochen bei Nagern und Nicht-Nagern in Wirkstärken, die die therapeutische systemische Exposition beim Menschen um das 14fache und 47fache überschritten (basierend auf den Plasmaspiegeln), verursachten keine Organtoxizität. Es wurden lediglich zu erwartende pharmakologische Wirkungen wie Hypotonie, Hautrötung, Dyspnoe, gesteigerte intestinale Motilität beobachtet.

In einer Studie zur chronischen Inhalation bei Ratten über 26 Wochen wurde die maximal erreichbare Dosis von 48,7 Mikrogramm/kg/Tag als Wert definiert, bei dem keine schädlichen Wirkungen zu beobachten sind (NOAEL = "no observed adverse effect level"). Die systemischen Expositionen waren um mehr als das 10-Fache höher als die entsprechenden therapeutischen Expositionen beim Menschen (C_{max} , kumulative AUC).

Genotoxisches Potenzial, Kanzerogenität

In-vitro- (Bakterien, Säugetierzellen, humane Lymphozyten) und *in-vivo*-Studien (Mikronukleus-Test) zur Beurteilung der Genotoxizität ergaben keine Hinweise auf mutagenes Potenzial.

In Untersuchungen zur Kanzerogenität bei Ratten und Mäusen war für Iloprost kein kanzerogenes Potenzial zu beobachten.

Reproduktionstoxikologie

In Untersuchungen zur embryonalen und fetalen Toxizität bei Ratten hatte die intravenöse Dauerinfusion von Iloprost unabhängig von der verabreichten Dosis bei einigen wenigen Feten/Jungtieren Missbildungen an einzelnen Phalangen der Vorderpfoten zur Folge.

Diese Veränderungen werden nicht als teratogene Wirkungen aufgefasst, sondern sind höchstwahrscheinlich auf eine Iloprost-induzierte Wachstumsstörung in der späten Organogenese aufgrund von hämodynamischen Veränderungen in der fetoplazentaren Einheit zurückzuführen. Beim aufgezogenen Nachwuchs waren keine Störungen der postnatalen Entwicklung oder der Fortpflanzungsfähigkeit zu beobachten, was darauf hindeutet, dass die bei Ratten beobachtete Wachstumsverzögerung im Laufe der postnatalen Entwicklung kompensiert wurde. In vergleichbaren Untersuchungen zur Embryotoxizität bei Kaninchen und Affen konnten keine solchen digitalen Anomalien oder sonstige makroskopische Auffälligkeiten beobachtet werden, auch nicht nach beträchtlich höheren Dosen, die die humantherapeutische Dosis um ein Vielfaches übertrafen. Bei Ratten wurde ein Übertritt von niedrigen Konzentrationen von Iloprost und/oder Metaboliten in die Milch beobachtet (weniger als 1 % der intravenös verabreichten Iloprost-Dosis). Bei Tieren, die dem Wirkstoff während der Stillzeit ausgesetzt waren, wurden keine Störungen der postnatalen Entwicklung oder der Fortpflanzungsfähigkeit beobachtet.

Lokale Verträglichkeit, Kontaktsensibilisierung und antigenes Potenzial

In Untersuchungen zur Inhalation bei Ratten führte die Verabreichung einer Iloprost-Formulierung mit einer Konzentration von 20 Mikrogramm/ml bis zu 26 Wochen zu keinerlei lokaler Reizung der oberen und unteren Atemwege.

Eine dermale Sensibilisierung (Maximierungstest) und eine Untersuchung zur Antigenität bei Meerschweinchen ergab kein sensibilisierendes Potenzial.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Trometamol
Ethanol 96 %
Natriumchlorid
Salzsäure (zur pH-Werteinstellung)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ventavis 10 Mikrogramm/ml Lösung für einen Vernebler
4 Jahre.

Ventavis 20 Mikrogramm/ml Lösung für einen Vernebler
5 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Ventavis 10 Mikrogramm/ml Lösung für einen Vernebler

- 1 ml Ampullen, farblos, Glas Typ I; sie enthalten 1 ml Lösung für einen Vernebler und sind mit zwei farbigen Ringen (weiß – gelb) gekennzeichnet.
- 3 ml Ampullen, farblos, Glas Typ I; sie enthalten 2 ml Lösung für einen Vernebler und sind mit zwei farbigen Ringen (weiß – pink) gekennzeichnet.

Ampullen zu 1 ml Lösung für einen Vernebler (zur Anwendung mit Breelib oder I-Neb AAD):

Packungen mit

- 30 Ampullen
- 42 Ampullen.

Bündelpackungen mit

- 168 (4 x 42) Ampullen
- 168 (4 x 42) Ampullen mit Verbrauchsmaterialien für den Breelib-Vernebler in der Packung (enthält 1 Mundstück und 1 Verneblerkammer).

Ampullen zu 2 ml Lösung für einen Vernebler (zur Anwendung mit Venta-Neb):

Packungen mit

- 30 Ampullen
- 90 Ampullen
- 100 Ampullen
- 300 Ampullen.

Bündelpackungen mit

- 90 (3 x 30) Ampullen
- 300 (10 x 30) Ampullen.

Ventavis 20 Mikrogramm/ml Lösung für einen Vernebler

- 1 ml Ampullen, farblos, Glas Typ I; sie enthalten 1 ml Lösung für einen Vernebler und sind mit zwei farbigen Ringen (gelb – rot) gekennzeichnet.

Ampullen zu 1 ml Lösung für einen Vernebler (zur Anwendung mit Breelib oder I-Neb AAD):

Packungen mit

- 30 Ampullen
- 42 Ampullen.

Bündelpackungen mit

- 168 (4 x 42) Ampullen
- 168 (4 x 42) Ampullen mit Verbrauchsmaterialien für den Breelib-Vernebler in der Packung (enthält 1 Mundstück und 1 Verneblerkammer).

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Für jede Einzelinhalation muss der Inhalt einer aufgebrochenen Ampulle Ventavis erst unmittelbar vor der Anwendung vollständig in die Arzneimittelkammer gegeben werden.

Nach jeder Inhalation sind im Vernebler verbliebene Lösungsreste zu verwerfen. Zusätzlich sind jegliche Anweisungen der Gerätehersteller zur Hygiene und Reinigung der Vernebler streng zu befolgen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Bayer AG
51368 Leverkusen Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Ventavis 10 Mikrogramm/ml Lösung für einen Vernebler

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 Mikrogramm/ml Lösung für einen Vernebler

EU/1/03/255/009

EU/1/03/255/010

EU/1/03/255/012

EU/1/03/255/014

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 16. September 2003

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 26. August 2013

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Berlimed S.A.
Francisco Alonso 7
Polígono Industrial Santa Rosa
28806 Alcala de Henares
Madrid
Spanien

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftig vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG
UMKARTON**

30 AMPULLEN ZU 2 ML
90 AMPULLEN ZU 2 ML
90 (3 X 30) AMPULLEN ZU 2 ML
100 AMPULLEN ZU 2 ML
300 AMPULLEN ZU 2 ML
300 (10 X 30) AMPULLEN ZU 2 ML

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ventavis 10 Mikrogramm/ml Lösung für einen Vernebler
Iloprost

2. WIRKSTOFF(E)

1 ml Lösung enthält 10 Mikrogramm Iloprost (als Iloprost-Trometamol).
Jede Ampulle zu 2 ml Lösung enthält 20 Mikrogramm Iloprost.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile:
Trometamol, Ethanol 96 %, Natriumchlorid, Salzsäure (zur pH-Werteinstellung), Wasser für
Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Lösung für einen Vernebler.
30 Ampullen zu 2 ml.
90 Ampullen zu 2 ml.
Bündelpackung: 90 (3 x 30) Ampullen zu 2 ml.
100 Ampullen zu 2 ml.
300 Ampullen zu 2 ml.
Bündelpackung: 300 (10 x 30) Ampullen zu 2 ml.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur Inhalation.
Packungsbeilage beachten.
Zur Anwendung mit dem Venta-Neb-Vernebler.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH
AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Bayer AG
51368 Leverkusen
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

| | |
|-----------------|------------------------|
| 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. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Ventavis 10 Mikrogramm/ml; 2 ml

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC
SN
NN

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG
INNERER UMKARTON OHNE BLUE BOX**

**PACKUNG MIT 30 AMPULLEN IN EINEM UMKARTON MIT 90 (3 X 30) AMPULLEN ZU
2 ML**

**PACKUNG MIT 30 AMPULLEN IN EINEM UMKARTON MIT 300 (10 X 30) AMPULLEN
ZU 2 ML**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ventavis 10 Mikrogramm/ml Lösung für einen Vernebler
Iloprost

2. WIRKSTOFF(E)

1 ml Lösung enthält 10 Mikrogramm Iloprost (als Iloprost-Trometamol).
Jede Ampulle zu 2 ml Lösung enthält 20 Mikrogramm Iloprost.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile:
Trometamol, Ethanol 96 %, Natriumchlorid, Salzsäure (zur pH-Werteinstellung), Wasser für
Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Lösung für einen Vernebler.
30 Ampullen zu 2 ml. Teil einer Bündelpackung, Einzelverkauf unzulässig.
Teil einer Bündelpackung mit 90 Ampullen zu 2 ml.
Teil einer Bündelpackung mit 300 Ampullen zu 2 ml.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur Inhalation.
Packungsbeilage beachten.
Zur Anwendung mit dem Venta-Neb-Vernebler.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH
AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Bayer AG
51368 Leverkusen
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Ventavis 10 Mikrogramm/ml; 2 ml

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

Nicht zutreffend.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

Nicht zutreffend.

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG
UMKARTON**

30 AMPULLEN ZU 1 ML
42 AMPULLEN ZU 1 ML
168 (4 x 42) AMPULLEN ZU 1 ML

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ventavis 10 Mikrogramm/ml Lösung für einen Vernebler
Iloprost

2. WIRKSTOFF(E)

1 ml Lösung enthält 10 Mikrogramm Iloprost (als Iloprost-Trometamol).
Jede Ampulle zu 1 ml Lösung enthält 10 Mikrogramm Iloprost.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile:
Trometamol, Ethanol 96 %, Natriumchlorid, Salzsäure (zur pH-Werteinstellung), Wasser für
Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Lösung für einen Vernebler.
30 Ampullen zu 1 ml.
42 Ampullen zu 1 ml.
Bündelpackung: 168 (4 x 42) Ampullen zu 1 ml.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur Inhalation.
Packungsbeilage beachten.
Zur Anwendung mit dem Breelib-Vernebler oder dem I-Neb-Vernebler.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH
AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Bayer AG
51368 Leverkusen
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Ventavis 10 Mikrogramm/ml; 1 ml

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG
UMKARTON**

**168 (4 x 42) AMPULLEN ZU 1 ML MIT VERBRAUCHSMATERIALIEN FÜR DEN
BREELIB-VERNEBLER IN DER PACKUNG**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ventavis 10 Mikrogramm/ml Lösung für einen Vernebler
Iloprost

2. WIRKSTOFF(E)

1 ml Lösung enthält 10 Mikrogramm Iloprost (als Iloprost-Trometamol).
Jede Ampulle zu 1 ml Lösung enthält 10 Mikrogramm Iloprost.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile:
Trometamol, Ethanol 96 %, Natriumchlorid, Salzsäure (zur pH-Werteinstellung), Wasser für
Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Lösung für einen Vernebler.
Bündelpackung: 168 (4 x 42) Ampullen zu 1 ml mit Verbrauchsmaterialien für den Breelib-Vernebler
in der Packung (enthält 1 Mundstück und 1 Verneblerkammer).

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur Inhalation.
Packungsbeilage beachten.
Zur Anwendung mit dem Breelib-Vernebler.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH
AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Bayer AG
51368 Leverkusen
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/03/255/013 [168 (4 x 42) x 1 ml] mit Verbrauchsmaterialien für den Breelib-Vernebler in der Packung (enthält 1 Mundstück und 1 Verneblerkammer).

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Ventavis 10 Mikrogramm/ml; 1 ml

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG
INNERER UMKARTON OHNE BLUE BOX**

**PACKUNG MIT 42 AMPULLEN IN EINEM UMKARTON MIT 168 (4 X 42) AMPULLEN ZU
1 ML**

**PACKUNG MIT 42 AMPULLEN IN EINEM UMKARTON MIT 168 (4 X 42) AMPULLEN ZU
1 ML MIT VERBRAUCHSMATERIALIEN FÜR DEN BREELIB-VERNEBLER IN DER
PACKUNG**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ventavis 10 Mikrogramm/ml Lösung für einen Vernebler
Iloprost

2. WIRKSTOFF(E)

1 ml Lösung enthält 10 Mikrogramm Iloprost (als Iloprost-Trometamol).
Jede Ampulle zu 1 ml Lösung enthält 10 Mikrogramm Iloprost.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile:
Trometamol, Ethanol 96 %, Natriumchlorid, Salzsäure (zur pH-Werteinstellung), Wasser für
Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Lösung für einen Vernebler.
42 Ampullen zu 1 ml. Teil einer Bündelpackung, Einzelverkauf unzulässig.
Teil einer Bündelpackung mit 168 (4 x 42) Ampullen zu 1 ml.
**Teil einer Bündelpackung mit 168 (4 x 42) Ampullen zu 1 ml mit Verbrauchsmaterialien für den
Breelib-Vernebler in der Packung (enthält 1 Mundstück und 1 Verneblerkammer).**

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur Inhalation.
Packungsbeilage beachten.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH
AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Bayer AG
51368 Leverkusen
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/03/255/005 [168 (4 x 42) x 1 ml]
EU/1/03/255/013 [168 (4 x 42) x 1 ml] mit Verbrauchsmaterialien für den Breelib-Vernebler in der Packung (enthält 1 Mundstück und 1 Verneblerkammer).

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Ventavis 10 Mikrogramm/ml; 1 ml

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

Nicht zutreffend..

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

Nicht zutreffend.

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

AMPULLE ZU 1 ML

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Ventavis 10 Mikrogramm/ml Lösung für einen Vernebler
Iloprost
Zur Inhalation

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

1 ml

6. WEITERE ANGABEN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

AMPULLE ZU 2 ML

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Ventavis 10 Mikrogramm/ml Lösung für einen Vernebler
Iloprost
Zur Inhalation

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

2 ml

6. WEITERE ANGABEN

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG
UMKARTON**

30 AMPULLEN ZU 1 ML
42 AMPULLEN ZU 1 ML
168 (4 X 42) AMPULLEN ZU 1 ML

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ventavis 20 Mikrogramm/ml Lösung für einen Vernebler
Iloprost

2. WIRKSTOFF(E)

1 ml Lösung enthält 20 Mikrogramm Iloprost (als Iloprost-Trometamol).
Jede Ampulle zu 1 ml Lösung enthält 20 Mikrogramm Iloprost.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile:
Trometamol, Ethanol 96 %, Natriumchlorid, Salzsäure (zur pH-Werteinstellung), Wasser für
Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Lösung für einen Vernebler.
30 Ampullen zu 1 ml.
42 Ampullen zu 1 ml.
Bündelpackung: 168 (4 x 42) Ampullen zu 1 ml.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur Inhalation.
Packungsbeilage beachten.
Zur Anwendung mit dem Breelib-Vernebler oder dem I-Neb-Vernebler.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH
AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Bayer AG
51368 Leverkusen
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Ventavis 20 Mikrogramm/ml, 1 ml

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG
UMKARTON**

**168 (4 X 42) AMPULLEN ZU 1 ML MIT VERBRAUCHSMATERIALIEN FÜR DEN
BREELIB-VERNEBLER IN DER PACKUNG**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ventavis 20 Mikrogramm/ml Lösung für einen Vernebler
Iloprost

2. WIRKSTOFF(E)

1 ml Lösung enthält 20 Mikrogramm Iloprost (als Iloprost-Trometamol).
Jede Ampulle zu 1 ml Lösung enthält 20 Mikrogramm Iloprost.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile:
Trometamol, Ethanol 96 %, Natriumchlorid, Salzsäure (zur pH-Werteinstellung), Wasser für
Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Lösung für einen Vernebler.
Bündelpackung: 168 (4 x 42) Ampullen zu 1 ml mit Verbrauchsmaterialien für den Breelib-Vernebler
in der Packung (enthält 1 Mundstück und 1 Verneblerkammer).

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur Inhalation.
Packungsbeilage beachten.
Zur Anwendung mit dem Breelib-Vernebler.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR
UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Bayer AG
51368 Leverkusen
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/03/255/014 [168 (4 x 42) x 1 ml] mit Verbrauchsmaterialien für den Breelib-Vernebler in der Packung (enthält 1 Mundstück und 1 Verneblerkammer).

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Ventavis 20 Mikrogramm/ml; 1 ml

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG
INNERER UMKARTON OHNE BLUE BOX**

**PACKUNG MIT 42 AMPULLEN IN EINEM UMKARTON MIT 168 (4 X 42) AMPULLEN ZU
1 ML**

**PACKUNG MIT 42 AMPULLEN IN EINEM UMKARTON MIT 168 (4 X 42) AMPULLEN ZU
1 ML MIT VERBRAUCHSMATERIALIEN FÜR DEN BREELIB-VERNEBLER IN DER
PACKUNG**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ventavis 20 Mikrogramm/ml Lösung für einen Vernebler
Iloprost

2. WIRKSTOFF(E)

1 ml Lösung enthält 20 Mikrogramm Iloprost (als Iloprost-Trometamol).
Jede Ampulle zu 1 ml Lösung enthält 20 Mikrogramm Iloprost.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile:
Trometamol, Ethanol 96 %, Natriumchlorid, Salzsäure (zur pH-Werteinstellung), Wasser für
Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Lösung für einen Vernebler.
42 Ampullen zu 1 ml. Teil einer Bündelpackung, Einzelverkauf unzulässig.
Teil einer Bündelpackung mit 168 (4 x 42) Ampullen zu 1 ml.
**Teil einer Bündelpackung mit 168 (4 x 42) Ampullen zu 1 ml mit Verbrauchsmaterialien für den
Breelib-Vernebler in der Packung (enthält 1 Mundstück und 1 Verneblerkammer).**

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur Inhalation.
Packungsbeilage beachten.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH
AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Bayer AG
D-13342 Berlin 51368 Leverkusen Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/03/255/010 [168 (4 x 42) x 1 ml]
EU/1/03/255/014 [168 (4 x 42) x 1 ml] mit Verbrauchsmaterialien für den Breelib-Vernebler in der Packung (enthält 1 Mundstück und 1 Verneblerkammer).

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Ventavis 20 Mikrogramm/ml; 1 ml

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

Nicht zutreffend..

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

Nicht zutreffend.

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

AMPULLE ZU 1 ML

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Ventavis 20 Mikrogramm/ml Lösung für einen Vernebler
Iloprost
Zur Inhalation

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

1 ml

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Ventavis 10 Mikrogramm/ml Lösung für einen Vernebler

Iloprost

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Ventavis und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Ventavis beachten?
3. Wie ist Ventavis anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Ventavis aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Ventavis und wofür wird es angewendet?

Was ist Ventavis?

Der Wirkstoff in Ventavis ist Iloprost. Er imitiert eine natürlicherweise im Körper vorkommende Substanz namens Prostacyclin. Ventavis hemmt die unerwünschte Blockade oder Verengung der Blutgefäße und ermöglicht, dass mehr Blut durch die Gefäße fließt.

Wofür wird Ventavis angewendet?

Ventavis wird bei erwachsenen Patienten zur Behandlung von mittelschweren Fällen der primären pulmonalen Hypertonie (PPH) angewendet. PPH ist eine Kategorie der pulmonalen Hypertonie, bei der die Ursache des Bluthochdrucks nicht bekannt ist. Bei dieser Erkrankung ist der Blutdruck in den Blutgefäßen zwischen Herz und Lunge zu hoch.

Ventavis wird angewendet, um die Belastungsfähigkeit (die Fähigkeit, körperliche Aktivitäten auszuführen) zu verbessern und die Symptome zu lindern.

Wie wirkt Ventavis?

Durch Einatmen des Aerosolnebels gelangt Ventavis in die Lunge, wo es seine Wirkung hauptsächlich in der Arterie zwischen Herz und Lunge entfalten kann. Ein verbesserter Blutfluss führt zu einer verbesserten Sauerstoffversorgung des Körpers und verringert die Belastung des Herzens.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Ventavis beachten?

Ventavis darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie **allergisch gegen Iloprost** oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn bei Ihnen ein **erhöhtes Blutungsrisiko besteht** – z. B. wenn Sie ein aktives Magen- oder Dünndarmgeschwür (Ulcus duodeni) haben, wenn Sie eine körperliche Verletzung (Trauma) erlitten haben oder einem höheren Risiko für Gehirnblutungen unterliegen.

- **wenn Sie ein Herzproblem haben, wie zum Beispiel:**
 - schlechte Herzmuskeldurchblutung (schwere koronare Herzkrankheit oder instabile Angina pectoris). Symptome können Brustschmerzen umfassen.
 - einen Herzinfarkt innerhalb der letzten sechs Monate.
 - ein schwaches Herz (dekompensierte Herzinsuffizienz), wenn dieses nicht engmaschig ärztlich überwacht wird.
 - schwere Störungen der Herzfrequenz.
 - einen (angeborenen oder erworbenen) Herzklappenfehler, der Funktionsstörungen des Herzens bewirkt (nicht mit der pulmonalen Hypertonie zusammenhängend).
- **wenn Sie in den letzten 3 Monaten einen Schlaganfall** oder sonstige Minderdurchblutung des Gehirns erlitten haben (z. B. transiente ischämische Attacke).
- **wenn Ihre pulmonale Hypertonie auf Verengungen/Verschlüsse der venösen Lungenstrombahn (veno-okklusive Erkrankung) zurückzuführen ist.**

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Ventavis anwenden.

- Die Inhalation von Ventavis könnte Atembeschwerden auslösen (siehe Abschnitt 4), insbesondere bei Patienten mit Bronchospasmen (plötzliche Verengung der oberen Atemwegsmuskeln) und pfeifender Atmung (Giemen). Informieren Sie Ihren Arzt, **wenn Sie an einer Infektion der Lunge, schwerem Asthma oder einer Langzeiterkrankung der Lunge** (chronisch-obstruktive Lungenerkrankung) leiden. Ihr Arzt wird Sie engmaschig untersuchen.
- **Ihr Blutdruck wird vor Behandlungsbeginn untersucht, und wenn dieser zu niedrig ist** (oberer Wert unter 85 mmHg), sollte die Therapie mit Ventavis nicht begonnen werden.
- Generell sollten Sie **darauf achten, Auswirkungen eines niedrigen Blutdrucks** wie Ohnmacht und Schwindel **zu vermeiden:**
 - Informieren Sie Ihren Arzt über die Einnahme jeglicher anderer Medikamente, da das Zusammenwirken mit Ventavis Ihren Blutdruck zusätzlich senken könnte (siehe unter „Anwendung von Ventavis zusammen mit anderen Arzneimitteln“).
 - Stehen Sie langsam auf, wenn Sie sich von einem Stuhl erheben oder aus dem Bett steigen.
 - Wenn Sie beim Aufstehen aus dem Bett leicht ohnmächtig werden, hilft es vielleicht, die erste Dosis des Tages noch liegend im Bett zu inhalieren.
 - Wenn Sie zu Ohnmachtsanfällen neigen, vermeiden Sie jegliche außergewöhnliche Belastung, z. B. körperliche Anstrengung. Es könnte nützlich sein, vor einer körperlichen Anstrengung Ventavis zu inhalieren.
- Ohnmachtsanfälle können auf die zugrunde liegende Erkrankung zurückzuführen sein. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn sie schlimmer werden. Möglicherweise wird er/sie eine Anpassung der Dosis oder eine Änderung Ihrer Behandlung in Betracht ziehen.
- **Wenn Sie an einer Form von Herzschwäche leiden, z. B. Rechtsherzinsuffizienz, und Sie das Gefühl haben, dass sich Ihre Erkrankung verschlimmert,** informieren Sie bitte Ihren Arzt. Anzeichen dafür können unter anderem das Anschwellen von Füßen und Knöcheln, Kurzatmigkeit, Herzklopfen, häufigerer nächtlicher Harndrang oder Wassereinlagerungen (Ödeme) sein. Ihr Arzt wird eine Änderung der Behandlung in Betracht ziehen.
- **Wenn Sie Schwierigkeiten beim Atmen haben, Blut husten und/oder übermäßig schwitzen, könnten dies Anzeichen dafür sein, dass Sie Wasser in der Lunge haben** (Lungenödem). Wenden Sie Ventavis nicht mehr an und informieren Sie Ihren Arzt unverzüglich. Er/Sie wird nach der Ursache suchen und geeignete Maßnahmen ergreifen.
- **Wenn Sie Leberprobleme oder sehr schwere, dialysepflichtige Nierenprobleme haben,** informieren Sie Ihren Arzt. Möglicherweise werden Sie allmählich an die verschriebene Dosis herangeführt oder es wird Ihnen eine niedrigere Dosis Ventavis verschrieben als anderen Patienten (siehe Abschnitt 3 „Wie ist Ventavis anzuwenden?“).

Kontakt von Ventavis mit der Haut oder Verschlucken von Ventavis

- Achten Sie darauf, dass Ihre Haut oder Ihre Augen NICHT mit Ventavis in Berührung kommen. Wenn es doch einmal vorkommt, spülen Sie Ihre Haut oder Ihre Augen sofort mit viel Wasser.
- Sie dürfen Ventavis-Lösung WEDER trinken NOCH schlucken. Sollten Sie sie versehentlich verschlucken, trinken Sie reichlich Wasser und informieren Sie Ihren Arzt.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ventavis bei Kindern im Alter von bis zu 18 Jahren ist nicht erwiesen.

Anwendung von Ventavis zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden. Ventavis und bestimmte andere Arzneimittel können sich in ihrer Wirkung in Ihrem Körper gegenseitig beeinträchtigen.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen bzw. anwenden:

- **Arzneimittel zur Behandlung von Bluthochdruck oder Herzerkrankungen** wie
 - Betablocker,
 - Nitrovasodilatoren,
 - ACE-Hemmer.Ihr Blutdruck könnte noch viel stärker sinken.
Möglicherweise wird Ihnen Ihr Arzt eine andere Dosis verschreiben.
- **Arzneimittel, die das Blut verdünnen oder die Blutgerinnung hemmen**, dazu gehören
 - Acetylsalicylsäure (ASS, ein in vielen Arzneimitteln enthaltener Wirkstoff zur Fiebersenkung und Schmerzlinderung),
 - Heparin,
 - Antikoagulanzen vom Kumarintyp wie Warfarin oder Phenprocoumon,
 - nicht-steroidale Entzündungshemmer,
 - nicht-selektive Phosphodiesterase-Hemmer wie Pentoxifyllin,
 - selektive Phosphodiesterase-3(PDE3)-Hemmer wie Cilostazol oder Anagrelid,
 - Ticlopidin,
 - Clopidogrel,
 - Glykoprotein-IIb/IIIa-Antagonisten wie
 - Abciximab,
 - Eptifibatid,
 - Tirofiban,
 - Defibrotid.Ihr Arzt wird Sie sorgfältig überwachen.

Fragen Sie vor der Einnahme von jeglichen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker, welcher Ihnen weitere Informationen über Arzneimittel geben kann, die während einer Behandlung mit Ventavis mit Vorsicht eingenommen/angewandt oder vermieden werden sollen.

Anwendung von Ventavis zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Es ist nicht davon auszugehen, dass Ventavis durch Nahrungsmittel oder Getränke beeinflusst wird. Trotzdem sollten Sie während des Inhalierens keine Nahrungsmittel oder Getränke zu sich nehmen.

Schwangerschaft

- **Wenn Sie an pulmonaler Hypertonie leiden**, vermeiden Sie, schwanger zu werden, da sich durch eine Schwangerschaft Ihre Krankheit verschlimmern kann, möglicherweise sogar in lebensbedrohlichem Maße.
- **Wenn Sie schwanger werden könnten**, verwenden Sie während der Therapie ab Behandlungsbeginn eine zuverlässige Verhütungsmethode.

- **Wenn Sie schwanger sind, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen schwanger zu werden**, sagen Sie es sofort Ihrem Arzt. Ventavis darf während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der Arzt entscheidet, dass der erhoffte Nutzen der Behandlung größer ist als die Risiken für Sie und das ungeborene Kind.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Ventavis in die Muttermilch übergeht. Ein eventuelles Risiko für den gestillten Säugling ist nicht auszuschließen. Daher ist es besser, während der Behandlung mit Ventavis auf das Stillen zu verzichten.

Fragen Sie vor der Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Neugeborene, Säuglinge, Kleinkinder und Schwangere sollten sich nicht im selben Raum aufhalten, während Sie Ventavis inhalieren.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Ventavis senkt den Blutdruck und kann bei einigen Menschen Schwindel oder Benommenheit hervorrufen.

Sie dürfen sich nicht an das Steuer eines Fahrzeugs setzen und keine Werkzeuge oder Maschinen bedienen, wenn Sie diese Anzeichen bei sich bemerken.

Ventavis enthält Alkohol

Ventavis 10 Mikrogramm/ml enthält 0,81 mg Alkohol (Ethanol) pro ml, entsprechend 0,081 % (w/v). Die Menge von 0,81 mg Alkohol in 1 ml dieses Arzneimittels entspricht weniger als 1 ml Bier oder Wein.

Die geringe Alkoholmenge in diesem Arzneimittel hat keine wahrnehmbaren Auswirkungen.

3. Wie ist Ventavis anzuwenden?

Die Therapie mit Ventavis sollte nur durch einen Arzt begonnen werden, der Erfahrung in der Behandlung der pulmonalen Hypertonie hat.

Wieviel Ventavis müssen Sie inhalieren und wie lange?

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die für Sie richtige Dosis Ventavis und die Dauer der Behandlung hängen von Ihrem persönlichen Krankheitszustand ab. Ihr Arzt wird Sie beraten. Sie dürfen die vorgeschriebene Dosis nicht verändern, ohne vorher Ihren Arzt zu fragen.

Zur Anwendung von Ventavis können verschiedene Verneblersysteme verwendet werden. Abhängig vom verwendeten Verneblertyp und der verschriebenen Dosierung werden 1 ml oder 2 ml Ventavis 10 Mikrogramm/ml angewendet.

- **Breelib-Vernebler**

Wenn Sie eine Behandlung mit Ventavis beginnen oder von einem anderen Gerät wechseln, wird Ihre erste Inhalation mit Ventavis 10 Mikrogramm/ml (1 ml Ampulle mit weißen und gelben Ringen) erfolgen. Wenn Sie diese Dosis gut vertragen, wird Ihre nächste Inhalation mit Ventavis 20 Mikrogramm/ml (Ampulle mit gelben und roten Ringen) sein. Diese Dosis sollten Sie dann beibehalten.

Falls Sie die Inhalation von Ventavis 20 Mikrogramm/ml nicht vertragen, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, der möglicherweise entscheiden wird, dass Sie Ventavis 10 Mikrogramm/ml (1 ml Ampulle) anwenden sollen.

Die meisten Patienten inhalieren 6- bis 9-mal über den Tag verteilt. Eine Einzelinhalation mit dem Breelib dauert in der Regel etwa 3 Minuten.

Zu Beginn der Anwendung des Breelib-Verneblers wird Ihr Arzt Ihre Behandlung überwachen, um sicherzustellen, dass Sie die Dosierung und die Geschwindigkeit der Inhalation gut vertragen.

- **I-Neb-AAD-Vernebler (1 ml Ampulle mit weißen und gelben Ringen)**

In der Regel wird die Behandlung mit Ventavis mit einer inhalierten Erstdosis von 2,5 Mikrogramm Iloprost als am Mundstück des Verneblers freigesetzte Dosis begonnen. Wenn Sie diese Dosis gut vertragen, sollte Ihre Dosis auf 5 Mikrogramm Iloprost erhöht werden und diese Dosis sollten Sie dann beibehalten. Falls Sie die 5-Mikrogramm-Dosis schlecht vertragen, sollte die Dosis auf 2,5 Mikrogramm reduziert werden.

Die meisten Patienten inhalieren 6- bis 9-mal über den Tag verteilt. Eine Einzelinhalation dauert mit dem I-Neb-AAD in der Regel etwa 4 bis 10 Minuten, je nach verschriebener Dosis.

- **Venta-Neb-Vernebler (Ampulle mit weißen und pinken Ringen mit 2 ml Lösung)**

In der Regel wird die Behandlung mit Ventavis mit einer inhalierten Erstdosis von 2,5 Mikrogramm Iloprost als am Mundstück des Verneblers freigesetzte Dosis begonnen. Wenn Sie diese Dosis gut vertragen, sollte Ihre Dosis auf 5 Mikrogramm erhöht werden und diese Dosis sollten Sie dann beibehalten. Falls Sie die 5-Mikrogramm-Dosis schlecht vertragen, sollte die Dosis auf 2,5 Mikrogramm reduziert werden.

Die meisten Patienten inhalieren 6- bis 9-mal über den Tag verteilt. Eine Einzelinhalation mit dem Venta-Neb dauert in der Regel etwa 4 bis 10 Minuten, je nach verschriebener Dosis.

Je nach Ihrem individuellem Bedarf kann Ventavis als Langzeittherapie angewendet werden.

Wenn Sie Nieren- oder Leberprobleme haben

Bei Patienten mit leichten oder mäßig schweren Nierenproblemen (Kreatinin-clearance > 30 ml/min) muss die Dosis nicht verändert werden.

Wenn Sie sehr schwerwiegende Probleme mit der Niere haben und bei Ihnen Dialysen (Blutwäschen) erforderlich sind oder wenn Sie Probleme mit der Leber haben, wird Ihr Arzt die Behandlung mit Ventavis langsam einschleichen und möglicherweise auch weniger Inhalationen pro Tag verschreiben. Beginnen Sie die Behandlung mit der Inhalation von 2,5 Mikrogramm Iloprost, indem Sie die 1 ml Ampulle Ventavis 10 Mikrogramm/ml (mit weißen und gelben Ringen) anwenden. Der Abstand zwischen den Inhalationen ist 3 - 4 Stunden (das entspricht maximal 6 Dosen pro Tag). Danach kann Ihr Arzt vorsichtig die Dosierungsintervalle verkürzen, je nachdem, wie gut Sie die Behandlung vertragen. Wenn Ihr Arzt entscheidet, die Dosis auf bis zu 5 Mikrogramm zu erhöhen, sind anfangs wieder Dosierungsintervalle von 3 - 4 Stunden zu wählen, die dann später je nach Verträglichkeit der Behandlung verkürzt werden können.

Wenn Sie den Eindruck haben, dass die Wirkung von Ventavis zu stark oder zu schwach ist, **sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker.**

Bitten Sie Ihren Arzt darum, dass Ihnen jemand hilft, sich mit dem Gebrauch des Verneblers durch und durch vertraut zu machen. Wechseln Sie nicht auf einen anderen Vernebler, ohne vorher mit Ihrem behandelnden Arzt gesprochen zu haben.

Wie wird Ventavis inhaliert?

Für jede Einzelinhalation sollten Sie eine neue Ampulle Ventavis verwenden. Brechen Sie die Glasampulle erst unmittelbar vor dem Inhalieren auf und geben Sie die Lösung gemäß der Gebrauchsanleitung des Verneblers in die Verneblerkammer.

Befolgen Sie genau die Anweisungen, die dem Vernebler beiliegen, insbesondere die Anweisungen zur Hygiene und Reinigung des Verneblers.

Wenden Sie Ventavis immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt an.

- Ventavis 10 Mikrogramm/ml Lösung für einen Vernebler wird unter Anwendung der Vernebler, die Ihnen Ihr Arzt verschrieben hat, inhaliert (entweder Breelib-, Venta-Neb- oder I-Neb-AAD-System).
- Der Vernebler wandelt die Ventavis-Lösung in einen feinen Nebel um, der über den Mund eingeatmet wird.
- Beim Inhalieren sollten Sie ein Mundstück verwenden, um zu verhindern, dass Ihre Haut mit Ventavis in Berührung kommt. Benutzen Sie keine Gesichtsmaske.
- Gehen Sie genauso vor, wie in der Gebrauchsanleitung des jeweils verwendeten Verneblers beschrieben. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.
- Jegliche nach der Inhalation im Vernebler verbleibende Ventavis-Lösung muss entsorgt werden (siehe Abschnitt 5).

Raumlüftung

Stellen Sie sicher, dass der Raum, in dem Sie Ventavis angewendet haben, gut durchlüftet wird. Andere Personen könnten unbeabsichtigt über die Raumluft mit Ventavis in Kontakt kommen. Insbesondere Neugeborene, Säuglinge, Kleinkinder und schwangere Frauen sollten sich nicht in dem selben Raum aufhalten, während Sie Ventavis inhalieren.

• **Breelib**

Füllen Sie die Verneblerkammer mit Ventavis erst unmittelbar vor der Anwendung. Befolgen Sie beim Befüllen bitte die Gebrauchsanleitung des Verneblers.

| Verneblertyp | Arzneimittel | Am Mundstück freigesetzte Dosis Iloprost | Geschätzte Inhalationszeit |
|--------------|---|--|----------------------------|
| Breelib | Ventavis 10 µg/ml (1 ml Ampulle mit weißen und gelben Ringen) | 2,5 µg | 3 Minuten |

• **I-Neb AAD**

1. Brechen Sie die Glasampulle mit 1 ml Lösung, die mit zwei farbigen Ringen (weiß - gelb) gekennzeichnet ist, erst kurz vor dem Inhalieren auf und geben Sie den gesamten Inhalt in die Verneblerkammer.
2. Die voreingestellte Dosis des I-Neb-AAD-Systems wird gemeinsam durch die Verneblerkammer und einen Programmchip gesteuert. Es gibt zwei verschiedene, farbkodierte Verneblerkammern. Für jede Verneblerkammer gibt es einen entsprechenden farbkodierten Programmchip:
 - Für die **2,5-Mikrogramm-Dosis** wird die Verneblerkammer **mit dem roten Verschluss zusammen mit dem roten Programmchip verwendet.**
 - Für die **5-Mikrogramm-Dosis** wird die Verneblerkammer **mit dem lilafarbenen Verschluss zusammen mit dem lilafarbenen Programmchip verwendet.**

- Um sicherzustellen, dass Sie die verschriebene Dosis erhalten, überprüfen Sie die Farbe der Verneblerkammer und die Farbe des Programmchips. Beide sollten dieselbe Farbe haben, entweder rot für die 2,5-Mikrogramm-Dosis oder lila für die 5-Mikrogramm-Dosis.

| Verneblertyp | Am Mundstück freigesetzte Dosis Iloprost | Geschätzte Inhalationszeit |
|--------------|--|----------------------------|
| I-Neb-AAD | 2,5 Mikrogramm | 3,2 Minuten |
| | 5 Mikrogramm | 6,5 Minuten |

Die nachstehende Tabelle fasst die Gebrauchsanleitungen für das I-Neb zusammen:

| Arzneimittel | Ampulle farbige Ringe | Dosierung | I-Neb AAD | |
|-------------------|---------------------------------|-----------|--------------------------------|--------------|
| | | | Verschluss der Verneblerkammer | Programmchip |
| Ventavis 10 µg/ml | 1 ml Ampulle weiß - gelber Ring | 2,5 µg | rot | rot |
| | | 5 µg | lilafarben | lilafarben |

• Venta-Neb

- Brechen Sie die Glasampulle mit 2 ml Lösung, die mit zwei farbigen Ringen (weiß - pink) gekennzeichnet ist, erst kurz vor dem Inhalieren auf und geben Sie den gesamten Inhalt in die Verneblerkammer.
- Es können zwei Programme verwendet werden:
- Ihr Arzt wird das Programm des Venta-Neb-Verneblers so anpassen, dass Sie die verschriebene Dosis erhalten
 - P1 Programm 1: 5 Mikrogramm Wirkstoff am Mundstück, 25 Inhalationszyklen.
 - P2 Programm 2: 2,5 Mikrogramm Wirkstoff am Mundstück, 10 Inhalationszyklen.
- Um die für die Anwendung von Ventavis optimale Tröpfchengröße zu erhalten, muss die grüne Ablenkplatte verwendet werden.

| Verneblertyp | Am Mundstück freigesetzte Dosis Iloprost | Geschätzte Inhalationszeit |
|--------------|--|----------------------------|
| Venta-Neb | 2,5 Mikrogramm | 4 Minuten |
| | 5 Mikrogramm | 8 Minuten |

Für weitere Informationen lesen Sie bitte die Gebrauchsanleitung des Verneblers, oder fragen Sie Ihren Arzt.

Wenn Sie eine größere Menge von Ventavis angewendet haben, als Sie sollten

Wenn Sie eine größere Menge von Ventavis angewendet haben, als Sie sollten, könnte dies zu Schwindel, Kopfschmerzen, Gesichtsrötung (Flush), Übelkeit (Nausea), Schmerzen im Kiefer oder Rückenschmerzen führen.

Sie könnten außerdem einen Blutdruckabfall oder -anstieg, eine verringerte Herzfrequenz (Bradykardie), eine erhöhte Herzfrequenz (Tachykardie), Erbrechen, Durchfall oder Schmerzen in den Gliedmaßen bekommen. Sollte irgendetwas davon auftreten, wenn Sie eine größere Menge von Ventavis angewendet haben als Sie sollten:

- beenden Sie die Inhalation
- sprechen Sie mit Ihrem Arzt

Ihr Arzt wird Sie überwachen und auftretende Symptome behandeln. Ein spezifisches Gegenmittel (Antidot) ist nicht bekannt.

Wenn Sie die Anwendung von Ventavis vergessen haben

Wenden Sie nicht die doppelte Menge an, wenn Sie die vorherige Anwendung vergessen haben. Fragen Sie bitte Ihren Arzt, was zu tun ist.

Wenn Sie die Anwendung von Ventavis abbrechen

Wenn Sie die Behandlung beenden bzw. beenden möchten, besprechen Sie dies zunächst mit Ihrem Arzt.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Folgende **schwerwiegende Nebenwirkungen** können auftreten. Informieren Sie in diesem Fall umgehend Ihren Arzt.

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Blutungen (meist Nasenbluten (Epistaxis) und blutiger Auswurf (Hämoptysis)) können sehr häufig auftreten, besonders, wenn Sie auch blutverdünnende Arzneimittel einnehmen (Antikoagulanzen). Bei Patienten, die gleichzeitig auch mit Thrombozytenaggregationshemmern oder Antikoagulanzen behandelt werden, kann das Blutungsrisiko erhöht sein (siehe auch Abschnitt 2). Von tödlich verlaufenden Fällen von Hirnblutungen (zerebrale und intrakranielle Blutungen) wurde vereinzelt berichtet.

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Ohnmachtsanfall (Synkope) ist ein Symptom der Krankheit selbst, kann jedoch auch unter der Behandlung mit Ventavis auftreten (siehe dazu auch Abschnitt 2 „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“, um zu erfahren, was Sie tun können, um dies zu vermeiden)
- Niedriger Blutdruck (Hypotonie)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):

- Bronchospasmus (plötzliche Verengung der oberen Atemwegsmuskeln) und pfeifende Atmung (siehe Abschnitt 2 „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“)

Im Folgenden führen wir andere mögliche Nebenwirkungen nach der Wahrscheinlichkeit ihres Auftretens auf:

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Weitstellung der Blutgefäße (Vasodilatation). Symptome können u. a. Flush oder Gesichtsrötung sein
- Beschwerden/Schmerzen in der Brust
- Husten
- Kopfschmerzen
- Übelkeit
- Schmerzen im Kiefer/Krampf der Kiefermuskulatur (Trismus)
- Anschwellen der Gliedmaßen (peripheres Ödem)

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Atembeschwerden (Dyspnoe)
- Schwindel
- Erbrechen

- Durchfall
- Schmerzen beim Schlucken (pharyngolaryngeale Reizungen)
- Reizungen im Hals
- Reizungen von Mund und Zunge, einschließlich Schmerzen
- Hautausschlag
- Schneller Herzschlag (Tachykardie)
- Wahrnehmung eines schnellen oder harten Herzschlags (Palpitationen)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):

- Verminderung der Blutplättchen (Thrombozytopenie)
- Überempfindlichkeit (z. B. Allergie)
- Geschmacksveränderungen (Dysgeusie)

Andere mögliche Nebenwirkungen

- Durch Flüssigkeitsansammlungen verursachte Schwellungen (periphere Ödeme), vor allem an Fußknöcheln und Beinen, sind ein sehr häufig vorkommendes Symptom der Erkrankung selbst, sie können aber auch unter der Therapie mit Ventavis auftreten.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Ventavis aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und der Ampulle angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Jegliche Ventavislösung, die nach der Inhalation im Vernebler verbleibt, muss entsorgt werden.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Ventavis enthält

- **Der Wirkstoff** ist: Iloprost.

1 ml Lösung enthält 10 Mikrogramm Iloprost (als Iloprost-Trometamol).

Jede Ampulle zu 1 ml enthält 10 Mikrogramm Iloprost.

Jede Ampulle zu 2 ml enthält 20 Mikrogramm Iloprost.

- Die **sonstigen Bestandteile** sind: Trometamol, Ethanol 96%, Natriumchlorid, Salzsäure für die pH-Werteinstellung und Wasser für Injektionszwecke.

Wie Ventavis aussieht und Inhalt der Packung

Ventavis ist eine klare, farblose Lösung für einen Vernebler zur Inhalation mit dem Breelib-, I-Neb- oder Venta-Neb-Vernebler.

Ventavis 10 Mikrogramm/ml liegt in farblosen Ampullen vor, die entweder 1 ml oder 2 ml Lösung für einen Vernebler enthalten.

Ventavis 10 Mikrogramm/ml ist in folgenden Packungsgrößen erhältlich:

- Ampullen zu 1 ml für die Anwendung mit Breelib- oder I-Neb-Verneblern:
 - Packung mit 30 oder 42 Ampullen für die Anwendung mit dem Breelib- oder I-Neb-Vernebler.
 - Bündelpackung mit 168 (4 x 42) Ampullen für die Anwendung mit dem Breelib- oder I-Neb-Vernebler.
 - Bündelpackung mit 168 (4 x 42) Ampullen mit Verbrauchsmaterialien für den Breelib-Vernebler (enthält 1 Mundstück und 1 Verneblerkammer).

Ampullen zu 1 ml sind mit zwei farbigen Ringen (weiß – gelb) gekennzeichnet.

- Ampullen zu 2 ml für die Anwendung mit dem Venta-Neb-Vernebler:
 - Packung mit 30, 90, 100 oder 300 Ampullen.
 - Bündelpackung mit 90 (3 x 30) oder 300 (10 x 30) Ampullen.

Ampullen zu 2 ml sind mit zwei farbigen Ringen (weiß – pink) gekennzeichnet.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

Bayer AG
51368 Leverkusen
Deutschland

Hersteller

Berlimed S.A.
Francisco Alonso 7
Polígono Industrial Santa Rosa
28806 Alcala de Henares
Madrid
Spanien

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

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

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: +49 (0)214-30 513 48

Eesti

Bayer OÜ

Tel: +372 655 8565

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE

Τηλ: +30 210 61 87 500

España

Bayer Hispania S.L.

Tel: +34-93-495 65 00

France

Bayer HealthCare

Tél(N° vert): +33-(0)800 87 54 54

Hrvatska

Bayer d.o.o.

Tel: + 385-(0)1-6599 900

Ireland

Bayer Limited

Tel: +353 1 216 3300

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Italia

Bayer S.p.A.

Tel: +39 02 397 81

Κύπρος

NOVAGEM Limited

Τηλ: +357 22 48 38 58

Latvija

SIA Bayer

Tel: +371 67 84 55 63

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 (Northern Ireland)

Bayer AG

Tel: +44-(0)118 206 3000

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar. Sie finden dort auch Links zu anderen Internetseiten über seltene Erkrankungen und Behandlungen.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Hinweise für die Handhabung

Patienten, die auf einen Vernebler eingestellt sind, sollten nicht ohne engmaschige ärztliche Überwachung zu einem anderen Vernebler wechseln, da sich gezeigt hat, dass sich die physikalischen Eigenschaften des Aerosols unterschiedlicher Vernebler leicht unterscheiden und möglicherweise die Lösung schneller freigesetzt wird (siehe Abschnitt 5.2 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels).

Es wird empfohlen, die Räumlichkeiten gut zu belüften, um eine versehentliche Exposition zu minimieren.

• **Breelib**

Beim Gebrauch des Breelib-Verneblers ist die dem Gerät beiliegende Gebrauchsanleitung zu beachten.

Die Verneblerkammer ist erst unmittelbar vor der Anwendung mit Ventavis zu füllen.

| Verneblertyp | Arzneimittel | Am Mundstück freigesetzte Dosis Iloprost | Geschätzte Inhalationszeit |
|--------------|---|--|----------------------------|
| Breelib | Ventavis 10 µg/ml (1 ml Ampulle mit weißen und gelben Ringen) | 2,5 µg | 3 Minuten |

• **I-Neb AAD**

Das I-Neb-AAD-System ist ein tragbares Handverneblersystem mit „*Vibrating-mesh*“-Technologie. Bei diesem System werden Tröpfchen durch Ultraschall-Technik erzeugt, wobei die Lösung durch ein Maschengeflecht gedrückt wird. Der I-Neb-AAD-Vernebler hat sich als geeignet für die Gabe von Ventavis 10 Mikrogramm/ml (1 ml Ampulle mit weißen und gelben Ringen) erwiesen.

Die gemessene MMAD der Aerosoltröpfchen war 2,1 Mikrometer.

Dieser Vernebler überwacht das Atemmuster, um die Aerosolimpulszeit zu ermitteln, die für eine Abgabe der voreingestellten Dosis von 2,5 oder 5 Mikrogramm Iloprost erforderlich ist.

Die abgegebene Dosis des I-Neb-AAD-Systems wird gemeinsam durch die Verneblerkammer und einen Programmchip gesteuert. Jede Verneblerkammer ist farbkodiert und verfügt über einen entsprechenden farbkodierten Programmchip:

- Für die **2,5-Mikrogramm-Dosis** wird die Verneblerkammer **mit dem roten Verschluss zusammen mit dem roten Programmchip** verwendet.
- Für die **5-Mikrogramm-Dosis** wird die Verneblerkammer **mit dem lilafarbenen Verschluss zusammen mit dem lilafarbenen Programmchip** verwendet.

Für jede Einzelinhalation mit dem I-Neb-AAD muss der Inhalt einer 1 ml Ampulle Ventavis, die mit zwei farbigen Ringen (weiß - gelb) gekennzeichnet ist, erst unmittelbar vor der Anwendung in die Verneblerkammer gegeben werden.

| Verneblertyp | Am Mundstück freigesetzte Dosis Iloprost | Geschätzte Inhalationszeit |
|--------------|--|----------------------------|
| I-Neb AAD | 2,5 Mikrogramm | 3,2 Minuten |
| | 5 Mikrogramm | 6,5 Minuten |

Die nachstehende Tabelle fasst die Gebrauchsanleitungen für das I-Neb für Ventavis zusammen:

| Arzneimittel | Ampulle farbige Ringe | Dosierung | I-Neb AAD | |
|-------------------|---------------------------------|-----------|--------------------------------|--------------|
| | | | Verschluss der Verneblerkammer | Programmchip |
| Ventavis 10 µg/ml | 1 ml Ampulle weiß - gelber Ring | 2,5 µg | rot | rot |
| | | 5 µg | lilafarben | lilafarben |

• **Venta-Neb**

Venta-Neb, ein tragbarer, batteriebetriebener Ultraschall-Vernebler, hat sich darüber hinaus als geeignet für die Gabe von Ventavis 10 Mikrogramm/ml erwiesen. Die gemessene MMAD der Aerosol-Tröpfchen betrug 2,6 Mikrometer. Für jede Einzelinhalation muss der Inhalt einer Ampulle

mit 2 ml Ventavis 10 Mikrogramm/ml Lösung für einen Vernebler, die mit zwei farbigen Ringen (weiß – pink) gekennzeichnet ist, erst unmittelbar vor der Anwendung in die Verneblerkammer gegeben werden.

Es können zwei Programme verwendet werden:

- P1 Programm 1: 5 Mikrogramm Wirkstoff am Mundstück, 25 Inhalationszyklen.
- P2 Programm 2: 2,5 Mikrogramm Wirkstoff am Mundstück, 10 Inhalationszyklen.

Die Auswahl des voreingestellten Programms wird vom Arzt vorgenommen.

Venta-Neb fordert den Patienten durch ein optisches und ein akustisches Signal zum Einatmen auf. Nach Freisetzung der voreingestellten Dosis wird eine weitere Wirkstofffreisetzung unterbunden. Um die für die Anwendung von Ventavis optimale Tröpfchengröße zu erhalten, muss die grüne Ablenkplatte verwendet werden. Einzelheiten hierzu sind in der Gebrauchsanleitung des Venta-Neb-Verneblers zu finden.

| Verneblertyp | Am Mundstück freigesetzte Dosis Iloprost | Geschätzte Inhalationszeit |
|---------------------|---|-----------------------------------|
| Venta-Neb | 2,5 Mikrogramm 5 Mikrogramm | 4 Minuten 8 Minuten |

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von inhaliertem Iloprost bei Anwendung mit anderen Verneblersystemen, die eine andere Verneblungscharakteristik von Iloprost-Lösung zeigen, wurde bislang nicht untersucht.

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Ventavis 20 Mikrogramm/ml Lösung für einen Vernebler

Iloprost

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Ventavis und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Ventavis beachten?
3. Wie ist Ventavis anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Ventavis aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Ventavis und wofür wird es angewendet?

Was ist Ventavis?

Der Wirkstoff in Ventavis ist Iloprost. Er imitiert eine natürlicherweise im Körper vorkommende Substanz namens Prostacyclin. Ventavis hemmt die unerwünschte Blockade oder Verengung der Blutgefäße und ermöglicht, dass mehr Blut durch die Gefäße fließt.

Wofür wird Ventavis angewendet?

Ventavis wird bei erwachsenen Patienten zur Behandlung von mittelschweren Fällen der primären pulmonalen Hypertonie (PPH) angewendet. PPH ist eine Kategorie der pulmonalen Hypertonie, bei der die Ursache des Bluthochdrucks nicht bekannt ist. Bei dieser Erkrankung ist der Blutdruck in den Blutgefäßen zwischen Herz und Lunge zu hoch.

Ventavis wird angewendet, um die Belastungsfähigkeit (die Fähigkeit, körperliche Aktivitäten auszuführen) zu verbessern und die Symptome zu lindern.

Wie wirkt Ventavis?

Durch Einatmen des Aerosolnebels gelangt Ventavis in die Lunge, wo es seine Wirkung hauptsächlich in der Arterie zwischen Herz und Lunge entfalten kann. Ein verbesserter Blutfluss führt zu einer verbesserten Sauerstoffversorgung des Körpers und verringert die Belastung des Herzens.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Ventavis beachten?

Ventavis darf nicht angewendet werden,

- **wenn Sie allergisch** gegen Iloprost oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- **wenn bei Ihnen ein erhöhtes Blutungsrisiko besteht** – z. B. wenn Sie ein aktives Magen- oder Dünndarmgeschwür (Ulcus duodeni) haben, wenn Sie eine körperliche Verletzung (Trauma) erlitten haben oder einem höheren Risiko für Gehirnblutungen unterliegen.

- **wenn Sie ein Herzproblem haben, wie zum Beispiel:**
 - schlechte Herzmuskeldurchblutung (schwere koronare Herzkrankheit oder instabile Angina pectoris). Symptome können Brustschmerzen umfassen.
 - einen Herzinfarkt innerhalb der letzten sechs Monate.
 - ein schwaches Herz (dekompensierte Herzinsuffizienz), wenn dieses nicht engmaschig ärztlich überwacht wird.
 - schwere Störungen der Herzfrequenz.
 - einen (angeborenen oder erworbenen) Herzklappenfehler, der Funktionsstörungen des Herzens bewirkt (nicht mit der pulmonalen Hypertonie zusammenhängend).
- **wenn Sie in den letzten 3 Monaten einen Schlaganfall** oder sonstige Minderdurchblutung des Gehirns erlitten haben (z. B. transiente ischämische Attacke).
- **wenn Ihre pulmonale Hypertonie auf Verengungen/Verschlüsse der venösen Lungenstrombahn** (veno-okklusive Erkrankung) zurückzuführen ist.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Ventavis anwenden.

- Die Inhalation von Ventavis könnte Atembeschwerden auslösen (siehe Abschnitt 4), insbesondere bei Patienten mit Bronchospasmen (plötzliche Verengung der oberen Atemwegsmuskeln) und pfeifender Atmung (Giemen). Informieren Sie Ihren Arzt, **wenn Sie an einer Infektion der Lunge, schwerem Asthma oder einer Langzeiterkrankung der Lunge** (chronisch-obstruktive Lungenerkrankung) leiden. Ihr Arzt wird Sie engmaschig untersuchen.
- **Ihr Blutdruck wird vor Behandlungsbeginn untersucht, und wenn dieser zu niedrig ist** (oberer Wert unter 85 mmHg), sollte die Therapie mit Ventavis nicht begonnen werden.
- Generell sollten Sie **darauf achten, Auswirkungen eines niedrigen Blutdrucks** wie Ohnmacht und Schwindel **zu vermeiden**:
 - Informieren Sie Ihren Arzt über die Einnahme jeglicher anderer Medikamente, da das Zusammenwirken mit Ventavis Ihren Blutdruck zusätzlich senken könnte (siehe unter „Anwendung von Ventavis zusammen mit anderen Arzneimitteln“).
 - Stehen Sie langsam auf, wenn Sie sich von einem Stuhl erheben oder aus dem Bett steigen.
 - Wenn Sie beim Aufstehen aus dem Bett leicht ohnmächtig werden, hilft es vielleicht, die erste Dosis des Tages noch liegend im Bett zu inhalieren.
 - Wenn Sie zu Ohnmachtsanfällen neigen, vermeiden Sie jegliche außergewöhnliche Belastung, z. B. körperliche Anstrengung. Es könnte nützlich sein, vor einer körperlichen Anstrengung Ventavis zu inhalieren.
- Ohnmachtsanfälle können auf die zugrunde liegende Erkrankung zurückzuführen sein. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn sie schlimmer werden. Möglicherweise wird er/sie eine Anpassung der Dosis oder eine Änderung Ihrer Behandlung in Betracht ziehen.
- **Wenn Sie an einer Form von Herzschwäche leiden, z. B. Rechtsherzinsuffizienz, und Sie das Gefühl haben, dass sich Ihre Erkrankung verschlimmert**, informieren Sie bitte Ihren Arzt. Anzeichen dafür können unter anderem das Anschwellen von Füßen und Knöcheln, Kurzatmigkeit, Herzklopfen, häufigerer nächtlicher Harndrang oder Wassereinlagerungen (Ödeme) sein. Ihr Arzt wird eine Änderung der Behandlung in Betracht ziehen.
- **Wenn Sie Schwierigkeiten beim Atmen haben, Blut husten und/oder übermäßig schwitzen, könnten dies Anzeichen dafür sein, dass Sie Wasser in der Lunge haben** (Lungenödem). Wenden Sie Ventavis nicht mehr an und informieren Sie Ihren Arzt unverzüglich. Er/Sie wird nach der Ursache suchen und geeignete Maßnahmen ergreifen.
- **Wenn Sie Leberprobleme oder sehr schwere, dialysepflichtige Nierenprobleme haben**, informieren Sie Ihren Arzt. Möglicherweise werden Sie allmählich an die verschriebene Dosis herangeführt oder es wird Ihnen eine niedrigere Dosis Ventavis verschrieben als anderen Patienten (siehe Abschnitt 3 „Wie ist Ventavis anzuwenden?“).

Kontakt von Ventavis mit der Haut oder Verschlucken von Ventavis

- Achten Sie darauf, dass Ihre Haut oder Ihre Augen NICHT mit Ventavis in Berührung kommen. Wenn es doch einmal vorkommt, spülen Sie Ihre Haut oder Ihre Augen sofort mit viel Wasser.
- Sie dürfen Ventavis-Lösung WEDER trinken NOCH schlucken. Sollten Sie sie versehentlich verschlucken, trinken Sie reichlich Wasser und informieren Sie Ihren Arzt.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ventavis bei Kindern im Alter von bis zu 18 Jahren ist nicht erwiesen.

Anwendung von Ventavis zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden. Ventavis und bestimmte andere Arzneimittel können sich in ihrer Wirkung in Ihrem Körper gegenseitig beeinträchtigen.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen bzw. anwenden:

- **Arzneimittel zur Behandlung von Bluthochdruck oder Herzerkrankungen** wie
 - Betablocker,
 - Nitrovasodilatoren,
 - ACE-Hemmer.Ihr Blutdruck könnte noch viel stärker sinken.
Möglicherweise wird Ihnen Ihr Arzt eine andere Dosis verschreiben.
- **Arzneimittel, die das Blut verdünnen oder die Blutgerinnung hemmen**, dazu gehören
 - Acetylsalicylsäure (ASS, ein in vielen Arzneimitteln enthaltener Wirkstoff zur Fiebersenkung und Schmerzlinderung),
 - Heparin,
 - Antikoagulanzen vom Kumarintyp wie Warfarin oder Phenprocoumon,
 - nicht-steroidale Entzündungshemmer,
 - nicht-selektive Phosphodiesterase-Hemmer wie Pentoxifyllin,
 - selektive Phosphodiesterase-3(PDE3)-Hemmer wie Cilostazol oder Anagrelid,
 - Ticlopidin,
 - Clopidogrel,
 - Glykoprotein-IIb/IIIa-Antagonisten wie
 - Abciximab,
 - Eptifibatid,
 - Tirofiban,
 - Defibrotid.Ihr Arzt wird Sie sorgfältig überwachen.

Fragen Sie vor der Einnahme von jeglichen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker, welcher Ihnen weitere Informationen über Arzneimittel geben kann, die während einer Behandlung mit Ventavis mit Vorsicht eingenommen/angewandt oder vermieden werden sollen.

Anwendung von Ventavis zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Es ist nicht davon auszugehen, dass Ventavis durch Nahrungsmittel oder Getränke beeinflusst wird. Trotzdem sollten Sie während des Inhalierens keine Nahrungsmittel oder Getränke zu sich nehmen.

Schwangerschaft

- **Wenn Sie an pulmonaler Hypertonie leiden**, vermeiden Sie, schwanger zu werden, da sich durch eine Schwangerschaft Ihre Krankheit verschlimmern kann, möglicherweise sogar in lebensbedrohlichem Maße.
- **Wenn Sie schwanger werden könnten**, verwenden Sie während der Therapie ab Behandlungsbeginn eine zuverlässige Verhütungsmethode.

- **Wenn Sie schwanger sind, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen schwanger zu werden**, sagen Sie es sofort Ihrem Arzt. Ventavis darf während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der Arzt entscheidet, dass der erhoffte Nutzen der Behandlung größer ist als die Risiken für Sie und das ungeborene Kind.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Ventavis in die Muttermilch übergeht. Ein eventuelles Risiko für den gestillten Säugling ist nicht auszuschließen. Daher ist es besser, während der Behandlung mit Ventavis auf das Stillen zu verzichten.

Fragen Sie vor der Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Neugeborene, Säuglinge, Kleinkinder und Schwangere sollten sich nicht im selben Raum aufhalten, während Sie Ventavis inhalieren.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Ventavis senkt den Blutdruck und kann bei einigen Menschen Schwindel oder Benommenheit hervorrufen.

Sie dürfen sich nicht an das Steuer eines Fahrzeugs setzen und keine Werkzeuge oder Maschinen bedienen, wenn Sie diese Anzeichen bei sich bemerken.

Ventavis enthält Alkohol

Ventavis 20 Mikrogramm/ml enthält 1,62 mg Alkohol (Ethanol) pro ml, entsprechend 0,162 % (w/v). Die Menge von 1,62 mg Alkohol in 1 ml dieses Arzneimittels entspricht weniger als 1 ml Bier oder Wein.

Die geringe Alkoholmenge in diesem Arzneimittel hat keine wahrnehmbaren Auswirkungen.

3. Wie ist Ventavis anzuwenden?

Die Therapie mit Ventavis sollte nur durch einen Arzt begonnen werden, der Erfahrung in der Behandlung der pulmonalen Hypertonie hat.

Wieviel Ventavis müssen Sie inhalieren und wie lange?

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die für Sie richtige Dosis Ventavis und die Dauer der Behandlung hängen von Ihrem persönlichen Krankheitszustand ab. Ihr Arzt wird Sie beraten. Sie dürfen die vorgeschriebene Dosis nicht verändern, ohne vorher Ihren Arzt zu fragen.

Zur Anwendung von Ventavis 20 Mikrogramm/ml können verschiedene Vernebler benutzt werden.

- **Breelib-Vernebler**

Wenn Sie eine Behandlung mit Ventavis beginnen oder von einem anderen Gerät wechseln, wird Ihre erste Inhalation mit Ventavis 10 Mikrogramm/ml (1 ml Ampulle mit weißen und gelben Ringen) erfolgen. Wenn Sie diese Dosis gut vertragen, wird Ihre nächste Inhalation mit Ventavis 20 Mikrogramm/ml (Ampulle mit gelben und roten Ringen) sein. Diese Dosis sollten Sie dann beibehalten.

Falls Sie die Inhalation von Ventavis 20 Mikrogramm/ml nicht vertragen, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, der möglicherweise entscheiden wird, dass Sie Ventavis 10 Mikrogramm/ml (1 ml Ampulle) anwenden sollen.

Die meisten Patienten inhalieren 6- bis 9-mal über den Tag verteilt. Eine Einzelinhalation mit dem Breelib dauert in der Regel etwa 3 Minuten.

Zu Beginn der Anwendung des Breelib-Verneblers wird Ihr Arzt Ihre Behandlung überwachen, um sicherzustellen, dass Sie die Dosierung und die Geschwindigkeit der Inhalation gut vertragen.

- **I-Neb-Vernebler**

Da es bei Ihnen mit Ventavis 10 Mikrogramm/ml (1 ml Ampulle mit weißen und gelben Ringen) wiederholt zu verlängerten Inhalationszeiten kommt, hat Ihr Arzt entschieden, zu Ventavis 20 Mikrogramm/ml zu wechseln.

Ventavis 20 Mikrogramm/ml ist doppelt so hoch konzentriert wie Ventavis 10 Mikrogramm/ml. Der Wirkstoff kann schneller in Ihre Lungen transportiert werden. Bei einem Wechsel von Ventavis 10 Mikrogramm/ml zu Ventavis 20 Mikrogramm/ml wird Ihr Arzt die Behandlung überwachen, um zu kontrollieren, ob Sie die höhere Konzentration gut vertragen.

Pro Tag sollten Sie 6 bis 9 Einzelinhalationsdosen anwenden, je nach individuellem Bedarf und Verträglichkeit.

Je nach Ihrem individuellem Bedarf, kann Ventavis als Langzeittherapie angewendet werden.

Wenn Sie Nieren- oder Leberprobleme haben

Bei Patienten mit leichten oder mäßig schweren Nierenproblemen (Kreatinin-clearance > 30 ml/min) muss die Dosis nicht verändert werden.

Wenn Sie sehr schwerwiegende Probleme mit der Niere haben und bei Ihnen Dialysen (Blutwäschen) erforderlich sind oder wenn Sie Probleme mit der Leber haben, wird Ihr Arzt die Behandlung mit Ventavis langsam einschleichen und möglicherweise auch weniger Inhalationen pro Tag verschreiben. Beginnen Sie die Behandlung mit der Inhalation von 2,5 Mikrogramm Iloprost, indem Sie Ventavis 10 Mikrogramm/ml (1 ml Ampulle mit weißen und gelben Ringen) anwenden. Der Abstand zwischen den Inhalationen ist 3 - 4 Stunden (das entspricht maximal 6 Dosen pro Tag). Danach kann Ihr Arzt vorsichtig die Dosierungsintervalle verkürzen, je nachdem, wie gut Sie die Behandlung vertragen. Wenn Ihr Arzt entscheidet, die Dosis auf bis zu 5 Mikrogramm zu erhöhen, sind anfangs wieder Dosierungsintervalle von 3 - 4 Stunden zu wählen, die dann später je nach Verträglichkeit der Behandlung verkürzt werden können.

Wenn Sie den Eindruck haben, dass die Wirkung von Ventavis zu stark oder zu schwach ist, **sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker.**

Bitten Sie Ihren Arzt darum, dass Ihnen jemand hilft, sich mit dem Gebrauch des Verneblers durch und durch vertraut zu machen. Wechseln Sie nicht auf einen anderen Vernebler, ohne vorher mit Ihrem behandelnden Arzt gesprochen zu haben.

Wie wird Ventavis inhaliert?

Für jede Einzelinhalation sollten Sie eine neue Ampulle Ventavis verwenden. Brechen Sie die Glasampulle erst unmittelbar vor dem Inhalieren auf und geben Sie die Lösung gemäß der Gebrauchsanleitung des Verneblers in die Verneblerkammer.

Befolgen Sie genau die Anweisungen, die dem Vernebler beiliegen, insbesondere die Anweisungen zur Hygiene und Reinigung des Verneblers.

Wenden Sie Ventavis immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt an.

- Ventavis 20 Mikrogramm/ml Lösung für einen Vernebler wird unter Anwendung der Vernebler, die Ihnen Ihr Arzt verschrieben hat, inhaliert (entweder Breelib- oder I-Neb-AAD-System).

- Der Vernebler wandelt die Ventavis-Lösung in einen feinen Nebel um, der über den Mund eingeatmet wird.
- Beim Inhalieren sollten Sie ein Mundstück verwenden, um zu verhindern, dass Ihre Haut mit Ventavis in Berührung kommt. Benutzen Sie keine Gesichtsmaske.
- Gehen Sie genauso vor, wie in der Gebrauchsanleitung des jeweils verwendeten Verneblers beschrieben. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.
- Jegliche nach der Inhalation im Vernebler verbleibende Ventavis-Lösung muss entsorgt werden (siehe Abschnitt 5).

Raumlüftung

Stellen Sie sicher, dass der Raum, in dem Sie Ventavis angewendet haben, gut durchlüftet wird. Andere Personen könnten unbeabsichtigt über die Raumluft mit Ventavis in Kontakt kommen. Insbesondere Neugeborene, Säuglinge, Kleinkinder und schwangere Frauen sollten sich nicht in dem selben Raum aufhalten, während Sie Ventavis inhalieren.

• Breelib

Füllen Sie die Verneblerkammer mit Ventavis erst unmittelbar vor der Anwendung. Befolgen Sie beim Befüllen bitte die Gebrauchsanleitung des Verneblers.

| Verneblertyp | Arzneimittel | Am Mundstück freigesetzte Dosis Iloprost | Geschätzte Inhalationszeit |
|--------------|--|--|----------------------------|
| Breelib | Ventavis 20 µg/ml (1 ml Ampulle mit gelben und roten Ringen) | 5 µg | 3 Minuten |

• I-Neb-AAD

1. Entnehmen Sie die gelb - rot farbkodierte Ampulle mit Ventavis 20 Mikrogramm/ml erst kurz vor dem Inhalieren, brechen Sie die Glasampulle auf und geben Sie den gesamten Inhalt von 1 ml in die goldene Verneblerkammer.
2. Die voreingestellte Dosis des I-Neb-AAD-Systems wird gemeinsam durch die Verneblerkammer und einen Programmchip gesteuert.
Für Ventavis **20 Mikrogramm/ml (5-Mikrogramm-Dosis)** wird die Verneblerkammer **mit dem goldenen Verschluss zusammen mit dem goldenen Programmchip verwendet.**
3. Um sicherzustellen, dass Sie die verschriebene Dosis erhalten, überprüfen Sie die Farbe der Verneblerkammer und die Farbe des Programmchips. Beide müssen dieselbe Farbe haben.

Da der I-Neb-AAD-Vernebler sowohl für Ventavis 10 Mikrogramm/ml als auch für Ventavis 20 Mikrogramm/ml verwendet werden kann, sind in der nachstehenden Tabelle die Gebrauchsanleitungen für das I-Neb für die beiden Konzentrationen von Ventavis zusammengefasst:

| Arzneimittel | Ampulle farbige Ringe | Dosierung | I-Neb AAD | |
|-------------------|---------------------------------|-----------|--------------------------------|--------------|
| | | | Verschluss der Verneblerkammer | Programmchip |
| Ventavis 10 µg/ml | 1 ml Ampulle weiß - gelber Ring | 2,5 µg | rot | rot |
| | | 5 µg | lilafarben | lilafarben |
| Ventavis 20 µg/ml | 1 ml Ampulle gelb - roter Ring | 5 µg | gold | gold |

Für weitere Informationen lesen Sie bitte die Gebrauchsanleitung des Verneblers, oder fragen Sie Ihren Arzt.

Wenn Sie eine größere Menge von Ventavis angewendet haben, als Sie sollten

Wenn Sie eine größere Menge von Ventavis angewendet haben, als Sie sollten, könnte dies zu Schwindel, Kopfschmerzen, Gesichtsrötung (Flush), Übelkeit (Nausea), Schmerzen im Kiefer oder Rückenschmerzen führen.

Sie könnten außerdem einen Blutdruckabfall oder -anstieg, eine verringerte Herzfrequenz (Bradykardie), eine erhöhte Herzfrequenz (Tachykardie), Erbrechen, Durchfall oder Schmerzen in den Gliedmaßen bekommen. Sollte irgendetwas davon auftreten, wenn Sie eine größere Menge von Ventavis angewendet haben als Sie sollten:

- beenden Sie die Inhalation
- sprechen Sie mit Ihrem Arzt

Ihr Arzt wird Sie überwachen und auftretende Symptome behandeln. Ein spezifisches Gegenmittel (Antidot) ist nicht bekannt.

Wenn Sie die Anwendung von Ventavis vergessen haben

Wenden Sie nicht die doppelte Menge an, wenn Sie die vorherige Anwendung vergessen haben. Fragen Sie bitte Ihren Arzt, was zu tun ist.

Wenn Sie die Anwendung von Ventavis abbrechen

Wenn Sie die Behandlung beenden bzw. beenden möchten, besprechen Sie dies zunächst mit Ihrem Arzt.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Folgende **schwerwiegende Nebenwirkungen** können auftreten. Informieren Sie in diesem Fall umgehend Ihren Arzt.

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Blutungen (meist Nasenbluten (Epistaxis) und blutiger Auswurf (Hämoptysis)) können sehr häufig auftreten, besonders, wenn Sie auch blutverdünnende Arzneimittel einnehmen (Antikoagulanzen). Bei Patienten, die gleichzeitig auch mit Thrombozytenaggregationshemmern oder Antikoagulanzen behandelt werden, kann das Blutungsrisiko erhöht sein (siehe auch Abschnitt 2). Von tödlich verlaufenden Fällen von Hirnblutungen (zerebrale und intrakranielle Blutungen) wurde vereinzelt berichtet.

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Ohnmachtsanfall (Synkope) ist ein Symptom der Krankheit selbst, kann jedoch auch unter der Behandlung mit Ventavis auftreten (siehe dazu auch Abschnitt 2 „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“, um zu erfahren, was Sie tun können, um dies zu vermeiden)
- Niedriger Blutdruck (Hypotonie)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):

- Bronchospasmus (plötzliche Verengung der oberen Atemwegsmuskeln) und pfeifende Atmung (siehe Abschnitt 2 „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“)

Im Folgenden führen wir andere mögliche Nebenwirkungen nach der Wahrscheinlichkeit ihres Auftretens auf:

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Weitstellung der Blutgefäße (Vasodilatation). Symptome können u. a. Flush oder Gesichtsrötung sein
- Beschwerden/Schmerzen in der Brust
- Husten
- Kopfschmerzen
- Übelkeit
- Schmerzen im Kiefer/Krampf der Kiefermuskulatur (Trismus)
- Anschwellen der Gliedmaßen (peripheres Ödem)

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Atembeschwerden (Dyspnoe)
- Schwindel
- Erbrechen
- Durchfall
- Schmerzen beim Schlucken (pharyngolaryngeale Reizungen)
- Reizungen im Hals
- Reizungen von Mund und Zunge, einschließlich Schmerzen
- Hautausschlag
- Schneller Herzschlag (Tachykardie)
- Wahrnehmung eines schnellen oder harten Herzschlags (Palpitationen)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):

- Verminderung der Blutplättchen (Thrombozytopenie)
- Überempfindlichkeit (z. B. Allergie)
- Geschmacksveränderungen (Dysgeusie)

Andere mögliche Nebenwirkungen

- Durch Flüssigkeitsansammlungen verursachte Schwellungen (periphere Ödeme), vor allem an Fußknöcheln und Beinen, sind ein sehr häufig vorkommendes Symptom der Erkrankung selbst, sie können aber auch unter der Therapie mit Ventavis auftreten.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Ventavis aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und der Ampulle angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Jegliche Ventavislösung, die nach der Inhalation im Vernebler verbleibt, muss entsorgt werden.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Ventavis enthält

- **Der Wirkstoff** ist: Iloprost.

1 ml Lösung enthält 20 Mikrogramm Iloprost (als Iloprost-Trometamol).

Jede Ampulle zu 1 ml enthält 20 Mikrogramm Iloprost.

- **Die sonstigen Bestandteile** sind: Trometamol, Ethanol 96%, Natriumchlorid, Salzsäure für die pH-Werteinstellung und Wasser für Injektionszwecke.

Wie Ventavis aussieht und Inhalt der Packung

Ventavis ist eine klare, farblose bis leicht gelbliche Lösung für einen Vernebler zur Inhalation mit dem Breelib- oder I-Neb-Vernebler.

Ventavis 20 Mikrogramm/ml liegt in farblosen Ampullen vor, die 1 ml Lösung für einen Vernebler enthalten.

Ventavis 20 Mikrogramm/ml ist in folgenden Packungsgrößen erhältlich:

- Packung mit 30 oder 42 Ampullen für die Anwendung mit dem Breelib- oder I-Neb-Vernebler.
- Bündelpackung mit 168 (4 x 42) Ampullen für die Anwendung mit dem Breelib- oder I-Neb-Vernebler
- Bündelpackung mit 168 (4 x 42) Ampullen mit Verbrauchsmaterialien für den Breelib-Vernebler (enthält 1 Mundstück und 1 Verneblerkammer).

Die 1 ml Ampullen sind mit zwei farbigen Ringen (gelb - rot) gekennzeichnet.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

Bayer AG
51368 Leverkusen
Deutschland

Hersteller

Berlimed S.A.
Francisco Alonso 7
Polígono Industrial Santa Rosa
28806 Alcala de Henares
Madrid
Spanien

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

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

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

Danmark

Bayer A/S
Tlf: +45-45 23 50 00

Deutschland

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

Eesti

Bayer OÜ
Tel: +372 655 8565

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE
Τηλ: +30 210 61 87 500

España

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

France

Bayer HealthCare
Tél(N° vert): +33-(0)800 87 54 54

Hrvatska

Bayer d.o.o.
Tel: + 385-(0)1-6599 900

Ireland

Bayer Limited
Tel: +353 1 216 3300

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Bayer S.p.A.
Tel: +39 02 397 81

Κύπρος

NOVAGEM Limited
Τηλ: +357 22 48 38 58

Latvija

SIA Bayer
Tel: +371 67 84 55 63

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 (Northern Ireland)

Bayer AG
Tel: +44-(0)118 206 3000

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar. Sie finden dort auch Links zu anderen Internetseiten über seltene Erkrankungen und Behandlungen.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:**Hinweise für die Handhabung**

Patienten, die auf einen Vernebler eingestellt sind, sollten nicht ohne engmaschige ärztliche Überwachung zu einem anderen Vernebler wechseln, da sich gezeigt hat, dass sich die physikalischen Eigenschaften des Aerosols unterschiedlicher Vernebler leicht unterscheiden und möglicherweise die Lösung schneller freigesetzt wird (siehe Abschnitt 5.2 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels).

Es wird empfohlen, die Räumlichkeiten gut zu belüften, um eine versehentliche Exposition zu minimieren.

- **Breelib**

Beim Gebrauch des Breelib-Verneblers ist die dem Gerät beiliegende Gebrauchsanleitung zu beachten.

Die Verneblerkammer ist erst unmittelbar vor der Anwendung mit Ventavis zu füllen.

| Verneblertyp | Arzneimittel | Am Mundstück freigesetzte Dosis Iloprost | Geschätzte Inhalationszeit |
|--------------|--|--|----------------------------|
| Breelib | Ventavis 20 µg/ml (1 ml Ampulle mit gelben und roten Ringen) | 5 µg | 3 Minuten |

- **I-Neb AAD**

Das I-Neb-AAD-System ist ein tragbares Handverneblersystem mit „*Vibrating-mesh*“-Technologie. Bei diesem System werden Tröpfchen durch Ultraschall-Technik erzeugt, wodurch die Lösung durch ein Maschengeflecht gedrückt wird. Dieser Vernebler überwacht das Atemmuster, um die Aerosolimpulszeit zu ermitteln, die für eine Abgabe der voreingestellten Dosis von 5 Mikrogramm Iloprost der Ventavis 20 Mikrogramm/ml Lösung für einen Vernebler (1 ml Ampulle mit gelben und roten Ringen) erforderlich ist.

Der Vernebler gibt 5 Mikrogramm Iloprost am Mundstück ab. Die mittlere Tröpfchengröße (MMAD) des Aerosols liegt zwischen 1 und 5 Mikrometer.

Beim Gebrauch des I-Neb-AAD-Systems müssen die folgenden Anweisungen beachtet werden. Die abgegebene Dosis des I-Neb-AAD-Systems wird gemeinsam durch die Verneblerkammer und einen Programmchip gesteuert. Für jede Verneblerkammer gibt es einen entsprechenden farbkodierten Programmchip.

Für jede Einzelinhalation mit dem I-Neb-AAD muss der Inhalt einer Ampulle mit 1 ml Ventavis 20 Mikrogramm/ml, die mit zwei farbigen Ringen (gelb - rot) gekennzeichnet ist, erst unmittelbar vor der Anwendung in die entsprechende Verneblerkammer **mit dem goldenen Verschluss gegeben und zusammen mit dem goldenen Programmchip** verwendet werden.

Da das I-Neb-AAD-System sowohl für Ventavis 10 Mikrogramm/ml als auch für Ventavis 20 Mikrogramm/ml verwendet werden kann, sind in der nachstehenden Tabelle die Gebrauchsanleitungen für das I-Neb für die beiden Konzentrationen von Ventavis zusammengefasst:

| Arzneimittel | Ampulle farbige Ringe | Dosierung | I-Neb AAD | |
|-------------------|---------------------------------|-----------|--------------------------------|--------------|
| | | | Verschluss der Verneblerkammer | Programmchip |
| Ventavis 10 µg/ml | 1 ml Ampulle weiß - gelber Ring | 2,5 µg | rot | rot |
| | | 5 µg | lilafarben | lilafarben |
| Ventavis 20 µg/ml | 1 ml Ampulle gelb - roter Ring | 5 µg | gold | gold |

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von inhaliertem Iloprost bei Anwendung mit anderen Verneblersystemen, die eine andere Verneblungscharakteristik von Iloprost-Lösung zeigen, wurde bislang nicht untersucht.