

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ventavis 10 microgrammes/ml, solution pour inhalation par nébuliseur
Ventavis 20 microgrammes/ml, solution pour inhalation par nébuliseur

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Ventavis 10 microgrammes/ml, solution pour inhalation par nébuliseur

1 ml de solution contient 10 microgrammes d'iloprost (sous forme d'iloprost trométamol).

Une ampoule de 1 ml de solution contient 10 microgrammes d'iloprost.

Une ampoule de 2 ml de solution contient 20 microgrammes d'iloprost.

Ventavis 20 microgrammes/ml, solution pour inhalation par nébuliseur

1 ml de solution contient 20 microgrammes d'iloprost (sous forme d'iloprost trométamol).

Une ampoule de 1 ml de solution contient 20 microgrammes d'iloprost.

Excipient à effet notoire:

- Ventavis 10 microgrammes/ml:
1 ml contient 0,81 mg d'éthanol à 96 % (équivalent à 0,75 mg d'éthanol)
- Ventavis 20 microgrammes/ml:
1 ml contient 1,62 mg d'éthanol à 96 % (équivalent à 1,50 mg d'éthanol).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour inhalation par nébuliseur

Ventavis 10 microgrammes/ml, solution pour inhalation par nébuliseur

Solution limpide et incolore.

Ventavis 20 microgrammes/ml, solution pour inhalation par nébuliseur

Solution limpide et incolore à légèrement jaunâtre.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire primitive dans le but d'améliorer la tolérance à l'effort et les symptômes chez les patients adultes en classe fonctionnelle III (NYHA).

4.2 Posologie et mode d'administration

Médicament	Dispositif d'inhalation (nébuliseur) adapté à utiliser		
Ventavis 10 microgrammes/ml	Breelib	I-Neb AAD	Venta-Neb
Ventavis 20 microgrammes/ml	Breelib	I-Neb AAD	

Le traitement par Ventavis doit être instauré et surveillé uniquement par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'hypertension pulmonaire.

Posologie

Dose par séance de nébulisation

Le traitement par Ventavis sera débuté avec une dose de 2,5 microgrammes d'iloprost, correspondant à la quantité d'iloprost délivrée à la sortie de l'embout buccal du nébuliseur. Si cette dose est bien tolérée, les administrations suivantes doivent être réalisées à la dose de 5 microgrammes d'iloprost et maintenues à cette dose. Si la dose de 5 microgrammes est mal tolérée, elle doit être ramenée à 2,5 microgrammes d'iloprost.

Dose quotidienne

Les séances de nébulisation seront répétées 6 à 9 fois par jour, en fonction des besoins et de la tolérance du patient.

Durée du traitement

La durée du traitement dépend de l'état clinique du patient et est déterminée par le médecin. Si l'état clinique du patient se détériore malgré ce traitement, l'administration intraveineuse de prostacycline doit être envisagée.

Populations particulières

Insuffisance hépatique

L'élimination de l'iloprost est diminuée en cas d'insuffisance hépatique (voir rubrique 5.2).

Afin d'éviter toute accumulation systémique indésirable du produit pendant la journée, la prudence s'impose chez ces patients lors de la phase initiale d'ajustement de la posologie. Il convient de débiter le traitement avec des doses de 2,5 microgrammes d'iloprost en utilisant Ventavis 10 microgrammes/ml et en respectant un intervalle de 3 à 4 heures entre chaque séance de nébulisation (soit 6 prises quotidiennes au maximum). L'intervalle entre les séances de nébulisation peut ensuite être raccourci avec prudence en fonction de la tolérance individuelle. Si une dose allant jusqu'à 5 microgrammes d'iloprost est indiquée, il convient, lors de la mise en route du traitement, de respecter à nouveau un intervalle de 3 à 4 heures entre chaque séance de nébulisation. Cet intervalle pourra ensuite être raccourci en fonction de la tolérance individuelle. Après plusieurs jours de traitement, l'accumulation systémique de l'iloprost est peu probable du fait de l'interruption des prises pendant la nuit.

Insuffisance rénale

Il n'est pas nécessaire d'ajuster les doses chez les patients ayant une clairance de la créatinine > 30 ml/min (valeur déterminée à partir de la créatininémie en utilisant la formule de Cockcroft et Gault). Les essais cliniques menés n'ont pas inclus de patient présentant une clairance de la créatinine ≤ 30 ml/min. Les données acquises avec l'administration de l'iloprost par voie intraveineuse montrent une diminution de l'élimination de l'iloprost chez les patients présentant une insuffisance rénale nécessitant une dialyse. Par conséquent, la dose doit être ajustée en suivant les mêmes recommandations que celles préconisées en cas d'insuffisance hépatique (cf. paragraphe ci-dessus).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Ventavis chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée issue d'études cliniques contrôlées n'est disponible.

Mode d'administration

Ventavis est destiné à être administré par voie inhalée à l'aide d'un nébuliseur.

Pour éviter toute exposition accidentelle, il est recommandé de bien aérer la pièce dans laquelle la séance de nébulisation est réalisée.

La solution de Ventavis pour inhalation par nébuliseur est prête à l'emploi et doit être administrée à l'aide d'un dispositif d'inhalation (nébuliseur) adapté (voir ci-dessous et rubrique 6.6).

Les patients stabilisés avec un type de nébuliseur ne doivent pas en changer sans surveillance médicale. En effet, l'aérosol délivré à la sortie de l'embout buccal présente des caractéristiques physiques légèrement différentes en fonction du type de nébuliseur utilisé et la solution contenant la substance active peut notamment être délivrée plus rapidement avec certains d'entre eux (voir rubrique 5.2).

- **Breelib**

Le nébuliseur Breelib est un nébuliseur portable de petite taille à tamis vibrant («*Vibrating Mesh Technology*») et déclenché par la respiration. Il fonctionne en utilisant des piles électriques.

Ventavis 10 microgrammes/ml (ampoule de 1 ml) et Ventavis 20 microgrammes/ml, solutions pour inhalation par nébuliseur

Ventavis 10 microgrammes/ml, solution pour inhalation en ampoule de 1 ml délivre une dose de 2,5 microgrammes d'iloprost à la sortie de l'embout buccal du nébuliseur Breelib, Ventavis 20 microgrammes/ml, solution pour inhalation délivre une dose de 5 microgrammes d'iloprost à la sortie de l'embout buccal du nébuliseur Breelib.

Lors de l'instauration du traitement par Ventavis ou si le patient utilisait auparavant un autre nébuliseur que Breelib, la première inhalation doit être effectuée avec une ampoule de 1 ml de Ventavis 10 microgrammes/ml (voir rubrique 4.4). Si l'inhalation de Ventavis 10 microgrammes/ml est bien tolérée, la dose peut être augmentée en utilisant une ampoule de Ventavis 20 microgrammes/ml. Cette dose est celle du traitement de maintenance. Néanmoins, si la nébulisation avec Ventavis 20 microgrammes/ml n'est pas bien tolérée par le patient, la dose doit être réduite en utilisant une ampoule de 1 ml de Ventavis 10 microgrammes/ml (voir rubrique 4.4).

La durée d'une séance de nébulisation avec le nébuliseur Breelib est d'environ 3 minutes, le débit du dispositif Breelib étant plus rapide que celui des autres nébuliseurs.

L'initiation du traitement par Ventavis ou le remplacement du nébuliseur initialement utilisé pour passer au nébuliseur Breelib, doivent être réalisés sous surveillance médicale étroite afin de s'assurer de la bonne tolérance de la dose de Ventavis nébulisée et de la vitesse d'inhalation.

Dans tous les cas, se conformer aux instructions d'utilisation fournies par le fabricant avec le nébuliseur.

La cuve du nébuliseur doit être remplie avec Ventavis immédiatement avant chaque utilisation.

- **I-Neb AAD**

Le système I-Neb AAD est un nébuliseur portable manuel à tamis vibrant («*Vibrating Mesh Technology*»). Des ultrasons génèrent un aérosol en entraînant la solution à travers le tamis vibrant. Le système I-Neb AAD est adapté pour l'administration de Ventavis 10 microgrammes/ml en ampoule de 1 ml et de Ventavis 20 microgrammes/ml. Le diamètre médian aérodynamique massique (MMAD) de l'aérosol mesuré à la sortie de l'embout buccal du système de nébulisation I-Neb équipé du disque de contrôle de puissance 10 s'est montré comparable entre les solutions de Ventavis 20 microgrammes/ml (programme doré) et Ventavis 10 microgrammes /ml (programme violet) (soit un MMAD d'environ 2 micromètres). Néanmoins, la dose d'iloprost est délivrée plus rapidement en utilisant Ventavis 20 microgrammes /ml.

La dose d'iloprost délivrée par le système I-Neb AAD est déterminée par la cuve du nébuliseur et le disque de contrôle correspondant, identifiables à l'aide d'un code couleur.

Ventavis 10 microgrammes/ml, solution pour inhalation par nébuliseur en ampoule de 1 ml

Le traitement par Ventavis avec le système I-Neb est débuté à la dose de 2,5 microgrammes d'iloprost, correspondant à la quantité d'iloprost délivrée à la sortie de l'embout buccal du nébuliseur en utilisant une ampoule de 1 ml de Ventavis 10 microgrammes/ml. Si cette dose est bien tolérée, les administrations suivantes seront poursuivies à la dose de 5 microgrammes d'iloprost en utilisant une ampoule de 1 ml de Ventavis 10 microgrammes/ml qui sera la dose de maintenance. Si la dose de 5 microgrammes est mal tolérée, elle doit être diminuée à 2,5 microgrammes d'iloprost.

Ce nébuliseur détermine, en adéquation avec la fréquence respiratoire du patient, la durée requise pour qu'une dose pré-spécifiée de 2,5 ou 5 microgrammes d'iloprost soit délivrée.

Pour la dose de 2,5 microgrammes délivrée par Ventavis 10 microgrammes/ml : utiliser la cuve avec le clapet rouge et le disque de contrôle rouge.

Pour la dose de 5 microgrammes délivrée par Ventavis 10 microgrammes/ml : utiliser la cuve avec le clapet violet et le disque de contrôle violet.

Le contenu d'une ampoule de 1 ml de Ventavis 10 microgrammes/ml, identifiée par un code couleur consistant en deux anneaux, un blanc et un jaune, doit être versé dans la cuve du nébuliseur immédiatement avant chaque séance de nébulisation.

Médicament à utiliser	Ampoule à utiliser	Dose	I-Neb AAD		Durée estimée de la nébulisation
			Clapet de la cuve	Disque de contrôle	
Ventavis 10 µg/ml	Ampoule de 1 ml marquée de 2 anneaux, un blanc et un jaune	2,5 µg	rouge	rouge	3,2 min
		5 µg	violet	violet	6,5 min

Ventavis 20 microgrammes/ml, solution pour inhalation par nébuliseur

Le traitement par Ventavis 20 microgrammes/ml ne doit être envisagé que chez les patients préalablement stabilisés à la dose de 5 microgrammes avec Ventavis 10 microgrammes/ml mais qui interrompent les séances de nébulisation avant la fin en raison d'un temps d'inhalation qui leur apparaît trop long.

La concentration de Ventavis 20 microgrammes/ml est le double de celle de Ventavis 10 microgrammes, ce qui entraîne une délivrance plus rapide de l'iloprost à la sortie de l'embout buccal du nébuliseur. La première administration de Ventavis 20 microgrammes/ml en relais de Ventavis 10 microgrammes/ml, doit donc être réalisée sous étroite surveillance médicale afin de contrôler la tolérance aigüe de l'administration d'iloprost avec un débit plus rapide.

Ce nébuliseur détermine, en adéquation avec la fréquence respiratoire du patient, la durée requise pour qu'une dose pré-spécifiée de 5 microgrammes d'iloprost soit délivrée.

Pour la dose de 5 microgrammes délivrée en utilisant 1 ampoule de Ventavis 20 microgrammes/ml : utiliser la cuve avec le clapet doré et le disque de contrôle doré.

Le contenu d'une ampoule de 1 ml de Ventavis 20 microgrammes/ml, identifiée par un code couleur consistant en deux anneaux, un jaune et un rouge, doit être versé dans la cuve du nébuliseur immédiatement avant chaque séance de nébulisation avec le système I-Neb AAD.

Médicament à utiliser	Ampoule à utiliser	Dose	I-Neb AAD	
			Clapet de la cuve	Disque de contrôle
Ventavis 20 µg/ml	Ampoule de 1 ml marquée de 2 anneaux, un jaune et un rouge	5 µg	doré	doré

- **Venta-Neb**

Venta-Neb est un nébuliseur portable à ultrasons alimenté par des piles électriques, qui présente des caractéristiques de nébulisation satisfaisantes pour l'administration de Ventavis 10 microgrammes/ml en ampoule de 2 ml marquée de deux anneaux, un blanc et un rose. Le MMAD mesuré de l'aérosol était de 2,6 micromètres.

Le traitement par Ventavis avec le Venta-Neb est débuté à la dose de 2,5 microgrammes d'iloprost, correspondant à la quantité d'iloprost délivrée à la sortie de l'embout buccal du nébuliseur en utilisant une ampoule de 2 ml de Ventavis 10 microgrammes/ml. Si cette dose est bien tolérée, les administrations suivantes seront poursuivies à la dose de 5 microgrammes d'iloprost en utilisant une ampoule de 2 ml de Ventavis 10 microgrammes/ml qui sera la dose de maintenance. Si la dose de 5 microgrammes est mal tolérée, elle doit être diminuée à 2,5 microgrammes d'iloprost.

Le contenu d'une ampoule de 2 ml de Ventavis 10 microgrammes/ml, solution pour inhalation par nébuliseur, identifiée par un code couleur consistant en deux anneaux, un blanc et un rose, doit être versé dans la cuve du nébuliseur immédiatement avant chaque séance de nébulisation.

Deux programmes peuvent être exécutés :

P1 Programme 1 : 5 microgrammes de substance active délivrés à la sortie de l'embout buccal, 25 cycles de nébulisation.

P2 Programme 2 : 2,5 microgrammes de substance active délivrés à la sortie de l'embout buccal, 10 cycles de nébulisation.

Le programme pré-réglé est sélectionné par le médecin.

Venta-Neb invite le patient à inhaler par un signal optique et acoustique. La nébulisation s'interrompt automatiquement lorsque la dose pré-sélectionnée a été délivrée.

Pour obtenir la taille de gouttelettes d'aérosol optimale pour l'administration de Ventavis 10 microgrammes/ml, solution pour inhalation par nébuliseur, il est nécessaire d'utiliser le déflecteur vert. Pour plus de détails, consulter le mode d'emploi du nébuliseur Venta-Neb.

Médicament à utiliser	Ampoule à utiliser	Dose d'iloprost délivrée à la sortie de l'embout buccal	Durée estimée de la nébulisation
Ventavis 10 µg/ml	Ampoule de 2 ml marquée de 2 anneaux, un blanc et un rose	2,5 µg 5 µg	4 min 8 min

Autres types de nébuliseurs

L'efficacité et la tolérance de l'iloprost inhalé n'ont pas été établies avec d'autres types de nébuliseurs dont les caractéristiques de la nébulisation de la solution d'iloprost sont différentes.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Pathologies au cours desquelles le risque hémorragique peut être majoré par les effets de Ventavis sur les plaquettes (telles que : ulcères gastro-duodénaux en évolution, traumatismes, hémorragie intracrânienne).
- Coronaropathie sévère ou angor instable.
- Infarctus du myocarde au cours des 6 mois précédents.
- Insuffisance cardiaque décompensée sans étroite surveillance médicale.
- Arythmies sévères.
- Troubles cérébro-vasculaires (tels que : accident ischémique transitoire, accident vasculaire cérébral) au cours des 3 mois précédents.
- Hypertension pulmonaire liée à une maladie veino-occlusive.
- Anomalie valvulaire congénitale ou acquise avec troubles de la fonction myocardique cliniquement significatifs non liés à l'hypertension pulmonaire.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

L'utilisation de Ventavis est déconseillée chez les patients atteints d'hypertension pulmonaire instable avec insuffisance cardiaque droite avancée. En cas de détérioration ou d'aggravation de l'insuffisance cardiaque droite, le relais par un autre traitement devra être envisagé.

Hypotension

La pression artérielle systémique doit être surveillée lors de la mise en route du traitement par Ventavis. Afin d'éviter une majoration de l'hypotension, la prudence est requise notamment en cas de pression artérielle systémique basse, d'hypotension orthostatique ou de traitements en cours par des médicaments pouvant diminuer la pression artérielle systémique. Le traitement par Ventavis ne doit pas être instauré chez des patients dont la pression artérielle systolique est inférieure à 85 mmHg. Il convient de rester vigilant quant à l'existence d'affections intercurrentes ou de traitements concomitants susceptibles de majorer le risque d'hypotension et de syncope (voir rubrique 4.5).

Syncope

L'effet vasodilatateur pulmonaire de l'iloprost inhalé est de courte durée (une à deux heures). La syncope est un symptôme fréquent de la maladie elle-même et peut également survenir sous traitement. Les patients présentant des syncopes en rapport avec l'hypertension pulmonaire doivent éviter tout effort inhabituel, notamment pendant leurs activités physiques. Une inhalation peut être utile avant tout exercice physique. L'augmentation de la fréquence de survenue de syncopes peut traduire un échappement thérapeutique, un manque d'efficacité et/ou une aggravation de la maladie. Il faut alors envisager un ajustement et/ou le changement du traitement (voir rubrique 4.8).

Patients atteints d'affections respiratoires

L'inhalation de Ventavis peut induire le risque de survenue de bronchospasme, en particulier chez les patients présentant une hyperréactivité bronchique (voir rubrique 4.8). En outre, le bénéfice de Ventavis n'a pas été établi en cas de broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) ou d'asthme sévère. Les patients présentant une infection pulmonaire aiguë, une BPCO ou un asthme sévère doivent être surveillés attentivement.

Maladie veino-occlusive pulmonaire

Les traitements vasodilatateurs pulmonaires peuvent aggraver de façon significative l'état cardiovasculaire des patients ayant une maladie veino-occlusive pulmonaire. En cas d'apparition d'un œdème aigu du poumon, la possibilité d'une maladie veino-occlusive sous-jacente doit être envisagée et le traitement par Ventavis doit être interrompu.

Interruption du traitement

En cas d'interruption du traitement par Ventavis, le risque d'effet rebond ne peut être formellement exclu. Une surveillance étroite des patients est de rigueur en cas d'arrêt de l'iloprost et le relais par un autre traitement doit être envisagé chez les patients présentant un état clinique critique.

Insuffisance rénale ou hépatique

Les données acquises avec l'administration intraveineuse de l'iloprost montrent une diminution de l'élimination en cas d'altération de la fonction hépatique et chez les insuffisants rénaux dialysés (voir rubrique 5.2). L'initiation du traitement devra être prudente. Il est recommandé de respecter un intervalle de 3 à 4 heures entre les prises (voir rubrique 4.2).

Glycémie

L'administration orale d'iloprost clathrate chez le chien pendant une durée prolongée allant jusqu'à un an s'est accompagnée d'une légère augmentation de la glycémie à jeun. Il n'est pas exclu qu'il en soit de même chez l'être humain en cas de traitement prolongé par Ventavis.

Exposition accidentelle à Ventavis

Pour éviter toute exposition accidentelle, il est recommandé d'utiliser Ventavis avec des nébuliseurs déclenchés par l'inspiration (tels que le Breelib ou l'I-Neb) dans une pièce bien ventilée. Les nouveau-nés, les jeunes enfants et les femmes enceintes ne doivent pas être exposés à Ventavis dans l'air ambiant.

Contact avec la peau et les yeux, ingestion orale

La solution de Ventavis pour inhalation par nébulisation ne doit pas entrer en contact avec la peau et les yeux ; l'ingestion orale de Ventavis doit être évitée. L'inhalation du produit doit être réalisée uniquement à l'aide d'un embout buccal, en évitant toute administration par l'intermédiaire d'un masque facial.

Ventavis contient de l'éthanol

Ce médicament contient une faible quantité d'éthanol (alcool), inférieure à 100 mg par dose.

Passage au nébuliseur Breelib

Les données cliniques disponibles concernant l'utilisation du nébuliseur Breelib sont limitées. La première utilisation de Breelib chez les patients utilisant un autre dispositif de nébulisation au préalable, doit être effectuée à la dose de 2,5 microgrammes d'iloprost délivrée à la sortie de l'embout buccal en utilisant une ampoule de 1 ml de Ventavis 10 microgrammes/ml et sous étroite surveillance médicale afin de s'assurer que l'administration plus rapide d'iloprost avec le nébuliseur Breelib est bien tolérée. La première nébulisation avec Breelib doit être effectuée à la dose de 2,5 microgrammes même si les patients étaient déjà stabilisés à la dose de 5 microgrammes avec le dispositif de nébulisation qu'ils utilisaient habituellement (voir rubrique 4.2).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

L'iloprost peut potentialiser l'effet des agents vasodilatateurs et antihypertenseurs, et ainsi favoriser le risque d'hypotension (voir rubrique 4.4). La prudence est recommandée en cas d'administration concomitante de Ventavis et d'autres agents antihypertenseurs ou vasodilatateurs, une adaptation de la posologie pouvant alors être nécessaire.

Compte tenu de l'effet inhibiteur de l'iloprost sur les fonctions plaquettaires, son association avec les substances suivantes peut augmenter l'inhibition plaquettaire induite par l'iloprost et, en conséquence, le risque de saignement:

- des anticoagulants, tels que
 - l'héparine,
 - les anticoagulants oraux (soit de type coumarinique ou directs),
- ou d'autres inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire, tels que
 - l'acide acétylsalicylique,
 - les anti-inflammatoires non stéroïdiens,
 - les inhibiteurs non sélectifs de la phosphodiesterase telle que la pentoxifylline,
 - les inhibiteurs sélectifs de la phosphodiesterase 3 (PDE3) tels que le cilostazol ou l'anagrélide,
 - la ticlopidine,
 - le clopidogrel,
 - les antagonistes de la glycoprotéine IIb/IIIa, tels que
 - o l'abciximab,
 - o l'eptifibatide,
 - o le tirofiban,
 - le défibrotide.

Une surveillance attentive des patients sous anticoagulants ou autres inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire, selon les modalités conventionnelles de la pratique médicale, est recommandée.

La perfusion intraveineuse d'iloprost n'a aucun effet sur la pharmacocinétique de la digoxine lorsqu'elle est administrée en doses répétées par voie orale ou sur celle de l'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA) lors d'une administration concomitante aux patients.

Bien qu'aucune étude clinique n'ait été réalisée, des études *in vitro* étudiant le potentiel inhibiteur de l'iloprost sur l'activité des enzymes du cytochrome P450 n'ont pas mis en évidence d'effet prédictif d'une inhibition significative du métabolisme des médicaments subissant cette voie de dégradation.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par Ventavis.

Grossesse

La grossesse peut aggraver une hypertension pulmonaire (PH) et compromettre le pronostic vital. Les femmes présentant une hypertension pulmonaire doivent éviter d'être enceinte.

Les études menées chez l'animal ont mis en évidence des effets sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Il existe des données limitées sur l'utilisation de l'iloprost chez la femme enceinte. En cas de survenue d'une grossesse, l'utilisation de Ventavis pourra être envisagée compte tenu du bénéfice potentiel pour la mère, seulement après évaluation approfondie du rapport bénéfice/risque chez les femmes qui décident de poursuivre leur grossesse malgré les risques connus en cas d'hypertension artérielle pulmonaire dans ces conditions.

Allaitement

Le passage de l'iloprost/ses métabolites dans le lait maternel n'a pas été évalué. De très faibles concentrations d'iloprost ont été retrouvées dans le lait chez les rates (voir rubrique 5.3). L'éventualité d'un risque pour l'enfant allaité ne pouvant être exclue, il est préférable de ne pas allaiter pendant le traitement par Ventavis.

Fertilité

Les études menées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères de l'iloprost sur la fertilité.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Chez les patients présentant des symptômes d'hypotension tels que des sensations vertigineuses, le traitement par Ventavis a une influence importante sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

La prudence est de rigueur en début du traitement et jusqu'à ce que la tolérance individuelle du patient soit déterminée.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables résultent de l'effet local lié à l'administration par inhalation de l'iloprost, tels qu'une toux, et de l'activité liée aux propriétés pharmacologiques des prostacyclines.

Les effets indésirables observés le plus fréquemment ($\geq 20\%$) dans les essais cliniques étaient : vasodilatation (dont hypotension), céphalées et toux. Les effets indésirables les plus graves ont été : hypotension, saignements et bronchospasme.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables rapportés ci-dessous sont issus des données regroupées à partir des essais cliniques de phase II et de phase III qui ont inclus 131 patients traités par le médicament et des données de surveillance depuis la commercialisation. Les fréquences des effets indésirables sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$) et fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$). Les effets indésirables rapportés depuis la commercialisation et dont la fréquence ne peut être estimée à partir des données issues des essais cliniques, figurent dans la colonne intitulée « Fréquence indéterminée ».

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Classe de systèmes d'organes (MedDRA)	Très fréquent (≥1/10)	Fréquent (≥1/100, <1/10)	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Affections hématologiques et du système lymphatique	Saignements*§		Thrombopénie
Affections du système immunitaire			Hypersensibilité
Affections du système nerveux	Céphalées	Sensations vertigineuses	
Affections cardiaques		Tachycardie Palpitations	
Affections vasculaires	Vasodilatation Bouffées vasomotrices	Syncope§ (voir rubrique 4.4) Hypotension*	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Sensation de gêne/douleur thoracique Toux	Dyspnée Douleur laryngopharyngée Irritation de la gorge	Bronchospasme* (voir rubrique 4.4)/ Sibilants
Affections gastro-intestinales	Nausées	Diarrhée Vomissement Irritation (incluant des douleurs) au niveau de la bouche et de la langue	Dysgueusie
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Rash cutané	
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Douleur des mâchoires/trismus		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Œdème périphérique§		

* Des cas ayant engagé le pronostic vital et/ou fatals ont été rapportés.

§ Voir rubrique « Description de certains effets indésirables particuliers »

Description de certains effets indésirables particuliers

Les saignements (épistaxis et hémoptysie, principalement) ont été très fréquents, comme cela est attendu dans cette population de patients dont une large proportion est sous traitement anticoagulant associé. Le risque de saignement peut être accru chez les patients recevant simultanément des inhibiteurs potentiels de l'agrégation plaquettaire ou des anticoagulants (voir rubrique 4.5). Les cas fatals ont inclus des hémorragies cérébrales et intracrâniennes.

Les syncopes sont une manifestation fréquente de la maladie elle-même, mais elles peuvent également survenir sous traitement. L'augmentation de la fréquence des syncopes doit faire évoquer une aggravation de la maladie ou un manque d'efficacité du médicament (voir rubrique 4.4).

Au cours des essais cliniques, des œdèmes périphériques ont été rapportés chez 12,2 % des patients traités par l'iloprost et 16,2 % des patients ayant reçu le placebo. Les œdèmes périphériques sont une

manifestation très fréquente de la maladie elle-même, mais ils peuvent également survenir sous traitement. La fréquence des œdèmes périphériques doit faire évoquer une aggravation de la maladie ou un manque d'efficacité du médicament.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Symptômes

Des cas de surdosage ont été rapportés. Les symptômes d'un surdosage sont principalement liés à l'effet vasodilatateur de l'iloprost.

Les symptômes fréquemment observés suite à un surdosage sont : des sensations vertigineuses, des céphalées, des bouffées vasomotrices, des nausées, des douleurs dans les mâchoires ou le dos.

Peuvent également être observés : une hypotension, une augmentation de la pression artérielle, une bradycardie ou une tachycardie, des vomissements, des diarrhées, ou des douleurs dans les membres.

Conduite à tenir

Aucun antidote n'est connu. En cas de surdosage, il est recommandé d'interrompre la nébulisation, d'assurer une surveillance clinique et d'instaurer un traitement symptomatique si besoin.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: agents anti-thrombotiques, antiagrégants plaquettaires, à l'exception de l'héparine, Code ATC: B01AC11

L'iloprost, principe actif de Ventavis, est un analogue synthétique de la prostacycline. Les effets pharmacologiques suivants ont été observés *in vitro*:

- Inhibition de l'agrégation, de l'adhésion et de la sécrétion plaquettaire
- Dilatation des artérioles et des veinules
- Augmentation de la densité capillaire et diminution de l'hyperperméabilité vasculaire induite par des médiateurs tels que la sérotonine ou l'histamine dans la microcirculation
- Stimulation du potentiel fibrinolytique endogène

Les effets pharmacologiques après inhalation de Ventavis sont les suivants :

Vasodilatation directe au niveau de la circulation artérielle pulmonaire, entraînant une amélioration significative de la pression artérielle pulmonaire, de la résistance vasculaire pulmonaire et du débit cardiaque, ainsi que de la saturation de l'oxygène dans le sang veineux mêlé.

Dans une étude randomisée de faible effectif, conduite en double aveugle et contrôlée contre placebo sur une durée de 12 semaines (Etude STEP), 34 patients initialement traités par bosentan 125 mg deux fois par jour depuis au moins 16 semaines et dont l'état clinique hémodynamique était stable avant inclusion, ont bien toléré l'association d'iloprost inhalé à la concentration de 10 microgrammes/ml (jusqu'à 5 microgrammes 6 à 9 fois par jour durant les heures d'éveil). La moyenne de la dose quotidienne inhalée était de 27 microgrammes et la moyenne du nombre d'inhalations par jour était de 5,6. Les effets indésirables aigus chez les patients recevant de façon concomitante le bosentan et l'iloprost correspondaient à ceux observés au cours d'une étude de phase III sur un plus large effectif de patients et au cours de laquelle les patients n'étaient traités que par l'iloprost. Il ne peut être tiré de

conclusion fiable concernant l'efficacité de cette association compte tenu de la courte durée de l'étude et de la faible taille de l'échantillon étudié.

Aucune donnée clinique comparant directement, chez un même patient, la réponse hémodynamique aiguë à l'iloprost administré par voie intraveineuse et en inhalation n'est actuellement disponible. Les variations hémodynamiques observées sont en faveur d'une réponse aiguë, avec effet préférentiel de l'iloprost sur la circulation pulmonaire lorsqu'il est administré par voie inhalée. L'effet vasodilatateur pulmonaire d'une inhalation unique disparaît en une à deux heures.

La valeur pronostique de ces observations hémodynamiques aiguës est cependant limitée car la réponse en aigu n'est pas toujours corrélée avec un bénéfice à long terme d'un traitement par l'iloprost inhalé.

Données d'efficacité chez des patients adultes atteints d'hypertension artérielle pulmonaire

Une étude de phase III, randomisée, en double aveugle, multicentrique, contrôlée contre placebo (étude RRA02997) a été conduite chez 203 patients adultes (iloprost inhalé à la concentration de 10 microgrammes/ml : n=101, placebo : n=102) présentant une hypertension pulmonaire stable. L'iloprost inhalé (ou le placebo) venait s'ajouter aux différents traitements déjà utilisés par le patient et pouvant inclure des anticoagulants, vasodilatateurs (ex : inhibiteurs calciques), diurétiques, oxygène ou digitaliques mais pas de PGI₂ (prostacycline ou ses analogues). Parmi les patients inclus, 108 patients présentaient une hypertension artérielle pulmonaire primitive, 95 une hypertension artérielle pulmonaire secondaire associée, pour 56 d'entre eux, à une maladie thromboembolique chronique, pour 34 d'entre eux, à une connectivite (incluant CREST et sclérodémie) et pour 4 d'entre eux à la prise d'un anorexigène. Les valeurs du test de marche à 6 minutes à l'inclusion ont révélé une limitation modérée de la capacité à l'effort : valeur moyenne : 332 mètres dans le groupe iloprost (valeur médiane : 340 mètres) et 315 mètres dans le groupe placebo (valeur médiane : 321 mètres). Dans le groupe iloprost, la valeur médiane de la dose quotidienne inhalée était de 30 microgrammes (valeurs extrêmes : 12,5 et 45 microgrammes/jour). Le critère principal d'efficacité défini pour cette étude était un critère combiné associant : une amélioration par rapport à la valeur initiale d'au moins 10% de la capacité à l'effort (mesurée par un test de marche à 6 minutes) à 12 semaines et une amélioration par rapport à la valeur initiale d'au moins une classe sur la classification NYHA à 12 semaines et l'absence d'aggravation de l'hypertension pulmonaire ou de décès durant ces 12 semaines. Sur ce critère combiné, le taux de réponses était de 16,8 % (17/101) dans le groupe iloprost et de 4,9 % (5/102) dans le groupe placebo (p=0,007).

Le test de marche à 6 minutes était augmenté en moyenne de 22 mètres après 12 semaines de traitement dans le groupe iloprost (-3,3 mètres dans le groupe placebo ; analyse réalisée sans valeur substitutive pour les décès ou les valeurs manquantes dans chacun des groupes).

Dans le groupe iloprost, la classe NYHA a été améliorée chez 26 % des patients (placebo 15 %) (p=0,032), inchangée chez 67,7 % des patients (placebo 76 %) et diminuée chez 6,3 % des patients (placebo 9 %). Les paramètres hémodynamiques invasifs ont été mesurés au début et après 12 semaines de traitement.

L'analyse en sous-groupes a montré l'absence d'effet du traitement comparativement au placebo sur le test de marche à 6 minutes pour le sous-groupe de patients présentant une hypertension pulmonaire secondaire.

Une augmentation moyenne de la distance parcourue en 6 minutes de 44,7 mètres par rapport à une valeur moyenne à l'inclusion de 329 mètres était retrouvée après 12 semaines de traitement par iloprost inhalé dans le sous-groupe des 49 patients présentant une hypertension pulmonaire primitive. Dans le groupe placebo, la variation observée par rapport à la valeur initiale moyenne de 324 mètres était de -7,4 mètres (analyse réalisée sans valeur substitutive pour les décès ou les données manquantes dans chacun des groupes).

Population pédiatrique

Aucune étude n'a été réalisée avec Ventavis dans l'hypertension pulmonaire chez l'enfant.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration d'iloprost par inhalation à la concentration de 10 microgrammes/ml chez des patients atteints d'hypertension pulmonaire ou chez des volontaires sains (dose d'iloprost délivrée à la sortie de l'embout buccal : 5 microgrammes; durée de nébulisation comprise entre 4,6 et 10,6 minutes), les concentrations sériques maximales moyennes d'iloprost mesurées en fin d'inhalation ont été d'environ 100 à 200 picogrammes/ml. Elles diminuaient ensuite avec des demi-vies comprises entre environ 5 et 25 minutes. Dans les 30 minutes à 2 heures suivant la fin de l'inhalation, l'iloprost n'est plus décelable dans le compartiment central (limite de quantification : 25 picogrammes/ml).

Distribution

Aucune étude de la distribution n'a été effectuée après inhalation.

Après perfusion intraveineuse chez des volontaires sains, le volume de distribution apparent à l'état d'équilibre était de 0,6 à 0,8 l/kg. La fixation totale de l'iloprost aux protéines plasmatiques est indépendante de la concentration entre 30 et 3 000 picogrammes/ml et se situe autour de 60 %, dont 75 % liés à l'albumine.

Biotransformation

Aucune étude du métabolisme de l'iloprost après inhalation de Ventavis n'a été effectuée.

Après administration intraveineuse, l'iloprost est largement métabolisé par beta-oxydation de la chaîne latérale carboxylique. L'iloprost n'est pas éliminé sous forme inchangée. Son principal métabolite est le tétranor-iloprost, qui est retrouvé dans les urines sous forme libre et conjuguée. Les études chez l'animal ont montré que le tétranor-iloprost est pharmacologiquement inactif. Les résultats d'études *in vitro* suggèrent que la voie de métabolisme du CYP 450 ne joue qu'un rôle mineur dans la biotransformation de l'iloprost. D'autres études *in vitro* indiquent que le métabolisme pulmonaire de l'iloprost est similaire après administration par voie intraveineuse ou par inhalation.

Élimination

Aucune étude de l'élimination n'a été effectuée après inhalation.

Chez des sujets dont les fonctions hépatiques et rénales sont normales, l'élimination de l'iloprost après perfusion intraveineuse se caractérise dans la plupart des cas par un schéma bi-phasique avec des demi-vies moyennes respectives de 3 à 5 minutes et de 15 à 30 minutes. La clairance totale de l'iloprost est de l'ordre de 20 ml/kg/min, ce qui suggère une contribution extra-hépatique dans le métabolisme de l'iloprost.

Une étude d'équilibre des masses a été réalisée à l'aide de ³H-iloprost chez des sujets sains. Après perfusion intraveineuse, la récupération de la radioactivité totale a été de 81 %, et les récupérations dans les urines et les fèces ont été respectivement de 68 % et de 12 %. Les métabolites sont éliminés du plasma et des urines en 2 phases, dont les demi-vies calculées sont d'environ 2 et 5 heures (plasma) et 2 et 18 heures (urine).

Caractéristiques pharmacocinétiques après utilisation des différents nébuliseurs

Nébuliseur Breelib:

Les caractéristiques pharmacocinétiques de l'iloprost administré avec le nébuliseur Breelib et le nébuliseur I-Neb AAD ont été comparées après inhalation de doses uniques de 2,5 ou 5 microgrammes d'iloprost au cours d'une étude croisée randomisée menée chez 27 patients préalablement stabilisés cliniquement avec Ventavis 10 microgrammes/ml administré avec le nébuliseur I-Neb AAD. Les concentrations plasmatiques maximales (C_{\max}) et les expositions systémiques ($ASC_{(0-t)}$) ont augmenté proportionnellement à la dose avec le nébuliseur Breelib.

Après inhalation de 5 microgrammes d'iloprost en utilisant Ventavis 20 microgrammes/ml avec le nébuliseur Breelib, la C_{\max} et l' $ASC_{(0-t)}$ ont été plus élevées respectivement de 77 % et 42 %, par comparaison avec l'inhalation de la même dose en utilisant Ventavis 10 microgrammes/ml avec le système I-Neb AAD. La C_{\max} et l' $ASC_{(0-t)}$ de l'iloprost, après inhalation avec le nébuliseur Breelib, sont toutefois restées dans les limites des valeurs qui ont été observées avec Ventavis 10 microgrammes/ml en utilisant d'autres inhalateurs dans les différentes études.

Nébuliseur I-Neb AAD:

La pharmacocinétique de l'iloprost administré sur une durée de nébulisation prolongée a été spécifiquement étudiée dans une étude croisée randomisée incluant 19 hommes adultes sains comparant l'inhalation d'une dose unique de Ventavis 10 microgrammes/ml et de Ventavis 20 microgrammes/ml avec le système I-Neb (dose de 5 microgrammes d'iloprost délivrée à la sortie de l'embout buccal). L'exposition systémique ($ASC_{(0-t)}$) mesurée avec chacune des formulations était comparable. La concentration sérique maximale (C_{\max}) mesurée avec Ventavis 20 microgrammes/ml était environ 30 % supérieure à la C_{\max} obtenue après inhalation de Ventavis 10 microgrammes/ml, ce qui était en lien avec la durée de nébulisation plus courte avec Ventavis 20 microgrammes/ml.

Populations particulières de patients

Insuffisance rénale

Une étude par perfusion intraveineuse de l'iloprost a montré que la clairance du médicament est significativement plus faible chez des patients atteints d'insuffisance rénale au stade terminal et en dialyse discontinue (CL moyenne = 5 ± 2 ml/minute/kg) que chez des insuffisants rénaux non dialysés (CL moyenne = 18 ± 2 ml/minute/kg).

Insuffisance hépatique

L'iloprost étant intensément métabolisé au niveau hépatique, les altérations de la fonction hépatique influent sur les concentrations plasmatiques du produit. Au cours d'une étude par voie intraveineuse, les résultats obtenus chez 8 patients atteints de cirrhose hépatique ont permis d'estimer la clairance moyenne à 10 ml/minute/kg.

Sexe

Il n'a pas été mis en évidence de retentissement du sexe sur la pharmacocinétique de l'iloprost.

Sujets âgés

Les caractéristiques pharmacocinétiques n'ont pas été étudiées chez les sujets âgés.

5.3 Données de sécurité préclinique

Toxicité systémique

Au cours des études de toxicité aiguë, l'administration par voie orale et intraveineuse d'iloprost en dose unique a entraîné des symptômes sévères d'intoxication ou la mort des animaux (voie intraveineuse) à des posologies environ deux fois plus élevées que la dose thérapeutique intraveineuse. Du fait de la forte activité pharmacologique de l'iloprost et compte tenu des doses unitaires utilisées pour l'usage thérapeutique, les résultats observés lors des études de toxicité aiguë ne sont pas prédictifs d'un risque d'effets indésirables en administration aiguë chez l'homme. Comme attendu avec une prostacycline, l'iloprost a entraîné des effets hémodynamiques (vasodilatation, rougeur cutanée, hypotension, inhibition des fonctions plaquettaires, détresse respiratoire) et des signes généraux d'intoxication, tels qu'apathie, troubles de la marche et modifications posturales.

La perfusion intraveineuse/sous cutanée continue d'iloprost pendant des périodes allant jusqu'à 26 semaines chez des rongeurs et des non rongeurs n'a pas provoqué de toxicité organique à des doses 14 à 47 fois supérieures à l'exposition systémique chez l'homme. Les seules observations ont été les effets pharmacologiques attendus : hypotension, rougeur cutanée, dyspnée, accélération de la motilité intestinale.

Lors d'une étude d'inhalation chronique menée chez le rat sur 26 semaines, la dose maximale pouvant être administrée correspondant à 48,7 microgrammes/kg/jour, a été identifiée comme la dose sans effet indésirable (NOAEL, "no observed adverse effect level"). Les expositions systémiques atteintes après inhalation étaient plus de 10 fois supérieure à l'exposition thérapeutique correspondante chez l'homme (C_{max} , ASC cumulative).

Potentiel génotoxique et tumorigène

Les études *in vitro* (sur bactéries, cellules de mammifères et lymphocytes humains) et *in vivo* (test du *micronucleus*) sur les effets génotoxiques n'ont pas mis en évidence de potentiel mutagène. Aucun potentiel tumorigène de l'iloprost n'a été observé au cours des études menées chez le rat et la souris.

Toxicité sur la reproduction

Au cours des études de toxicité embryo-fœtale chez le rat, l'administration intraveineuse continue d'iloprost a entraîné des anomalies non dose-dépendantes de phalanges uniques des pattes antérieures chez certains fœtus/petits.

Ces altérations ne sont pas considérées comme des effets tératogènes, mais sont plus probablement liées à l'induction par l'iloprost d'un retard de croissance au cours de la phase finale de l'organogénèse, en raison de modifications hémodynamiques au niveau fœto-placentaire. Aucun trouble du développement post-natal ni des fonctions de reproduction n'a été constaté dans la descendance témoignant du fait que le retard de croissance intra-utérin a été compensé au cours du développement post-natal. Lors d'études comparables d'embryotoxicité menées chez le lapin et le singe, aucune anomalie digitale de ce type ni aucune anomalie structurelle macroscopique n'a été observée, même après des doses beaucoup plus élevées, dépassant plusieurs fois la dose utilisée en thérapeutique. Chez le rat, l'iloprost et/ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel en faibles quantités (moins de 1 % de la dose d'iloprost administrée par voie intraveineuse). Aucun trouble du développement post-natal ni des fonctions de reproduction n'a été constaté chez les animaux exposés lors de l'allaitement.

Tolérance locale, potentiel de sensibilisation par contact et d'antigénicité

Chez le rat, l'inhalation d'iloprost à la concentration de 20 microgrammes/ml jusqu'à 26 semaines n'a provoqué aucune irritation locale des voies respiratoires supérieures et inférieures.

Une étude de sensibilisation dermique (test de maximisation) et un test d'antigénicité chez le cobaye n'ont révélé aucun potentiel à induire une sensibilisation.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Trométamol
Éthanol 96 %
Chlorure de sodium
Acide chlorhydrique (pour ajustement du pH)
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

Ventavis 10 microgrammes/ml, solution pour inhalation par nébuliseur
2 ans.

Ventavis 20 microgrammes/ml, solution pour inhalation par nébuliseur
5 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Ventavis 10 microgrammes/ml, solution pour inhalation par nébuliseur

- Ampoules de 1 ml, incolores, en verre de type I, contenant 1 ml de solution pour inhalation par nébuliseur, identifiées par un code couleur composé de deux anneaux (blanc et jaune).
- Ampoules de 3 ml, incolores, en verre de type I, contenant 2 ml de solution pour inhalation par nébuliseur, identifiées par un code couleur composé de deux anneaux (blanc et rose).

Ampoules de 1 ml de solution pour inhalation par nébuliseur (à utiliser avec les nébuliseurs Breelib ou I-Neb AAD) :

Boîtes contenant :

- 30 ampoules
- 42 ampoules.

Conditionnement multiple contenant :

- 168 (4 × 42) ampoules,
- 168 (4 × 42) ampoules conditionnées avec le kit de consommables Breelib (contenant 1 embout buccal et 1 cuve).

Ampoules de 2 ml de solution pour inhalation par nébuliseur (à utiliser avec le nébuliseur Venta-Neb) :

Boîtes contenant :

- 30 ampoules
- 90 ampoules
- 100 ampoules
- 300 ampoules.

Conditionnement contenant :

- 90 (3 × 30) ampoules
- 300 (10 × 30) ampoules.

Ventavis 20 microgrammes/ml, solution pour inhalation par nébuliseur

- Ampoules de 1 ml, incolores, en verre de type I, contenant 1 ml de solution pour inhalation par nébuliseur, identifiées par un code couleur consistant en deux anneaux, un jaune et un rouge.

Ampoules de 1 ml de solution pour inhalation par nébuliseur (à utiliser avec les nébuliseurs Breelib ou I-Neb AAD) :

Boîtes contenant :

- 30 ampoules
- 42 ampoules.

Conditionnement contenant :

- 168 (4 × 42) ampoules
- 168 (4 × 42) ampoules conditionnées avec le kit de consommables Breelib (contenant 1 embout buccal et 1 cuve).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Lors de chaque séance de nébulisation, verser tout le contenu d'une ampoule de Ventavis dans la cuve immédiatement avant l'emploi.

Éliminer toute solution restant dans le nébuliseur après la séance de nébulisation. En outre, les instructions d'hygiène et de nettoyage des nébuliseurs fournies par les fabricants des dispositifs doivent être soigneusement respectées.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Allemagne

8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Ventavis 10 microgrammes/ml, solution pour inhalation par nébuliseur

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 microgrammes/ml, solution pour inhalation par nébuliseur

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

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 16 Septembre 2003
Date du dernier renouvellement : 26 Août 2013

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Berlimed S.A.
Poligino Industrial Santa Rosa s/n
28806 Alcalá de Henares
Madrid
Espagne

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I: Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu' une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR
EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

30 AMPOULES DE 2 ML
90 AMPOULES DE 2 ML
90 (3 x 30) AMPOULES DE 2 ML
100 AMPOULES DE 2 ML
300 AMPOULES DE 2 ML
300 (10 x 30) AMPOULES DE 2 ML

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ventavis 10 microgrammes/ml, solution pour inhalation par nébuliseur
Iloprost

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

1 ml de solution contient 10 microgrammes d'iloprost (sous forme d'iloprost trométamol).
Ampoule contenant 2 ml de solution soit 20 microgrammes d'iloprost.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients :
trométamol, éthanol à 96 %, chlorure de sodium, acide chlorhydrique (pour ajustement du pH), eau
pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution pour inhalation par nébuliseur.
30 ampoules de 2 ml.
90 ampoules de 2 ml.
Conditionnement multiple : 90 (3 x 30) ampoules de 2 ml.
100 ampoules de 2 ml.
300 ampoules de 2 ml.
Conditionnement multiple : 300 (10 x 30) ampoules de 2 ml.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie inhalée.
Lire la notice avant utilisation.
Pour administration avec le nébuliseur Venta-Neb.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE
CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Allemagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Ventavis 10 microgrammes/ml ; 2 ml

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:
SN:
NN:

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR
CARTON INTÉRIEUR SANS BLUE BOX**

BOITE DE 30 AMPOULES DANS UN CARTON DE 90 (3 X 30) AMPOULES DE 2 ML
BOITE DE 30 AMPOULES DANS UN CARTON DE 300 (10 X 30) AMPOULES DE 2 ML

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ventavis 10 microgrammes/ml, solution pour inhalation par nébuliseur
Iloprost

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

1 ml de solution contient 10 microgrammes d'iloprost (sous forme d'iloprost trométamol).
Ampoule contenant 2 ml de solution soit 20 microgrammes d'iloprost.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients :
trométamol, éthanol à 96 %, chlorure de sodium, acide chlorhydrique (pour ajustement du pH), eau
pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution pour inhalation par nébuliseur
30 ampoules de 2 ml. Composant d'un conditionnement multiple, ne peut pas être vendu séparément.
Fait partie d'un conditionnement multiple contenant 90 ampoules de 2 ml.
Fait partie d'un conditionnement multiple contenant 300 ampoules de 2 ml.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie inhalée.
Lire la notice avant utilisation.
Pour administration avec le nébuliseur Venta-Neb.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE
CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Allemagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Ventavis 10 microgrammes/ml ; 2 ml

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Sans objet

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

Sans objet

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR
EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

30 AMPOULES DE 1 ML
42 AMPOULES DE 1 ML
168 (4 × 42) AMPOULES DE 1 ML

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ventavis 10 microgrammes/ml, solution pour inhalation par nébuliseur
Iloprost

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

1 ml de solution contient 10 microgrammes d'iloprost (sous forme d'iloprost trométamol).
Ampoule contenant 1 ml de solution soit 10 microgrammes d'iloprost.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients :
trométamol, éthanol à 96 %, chlorure de sodium, acide chlorhydrique (pour ajustement du pH), eau
pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution pour inhalation par nébuliseur.
30 ampoules de 1 ml.
42 ampoules de 1 ml.
Conditionnement multiple : 168 (4 × 42) ampoules de 1 ml.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie inhalée.
Lire la notice avant utilisation.
Pour administration à l'aide du nébuliseur Breelib ou du nébuliseur I-Neb.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE
CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Allemagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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 × 42) x 1 ml]

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Ventavis 10 microgrammes/ml ; 1 ml

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:
SN:
NN:

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR
EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**168 (4 × 42) AMPOULES DE 1 ML CONDITIONNÉES AVEC LE KIT DE
CONSOMMABLES BREELIB**

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ventavis 10 microgrammes/ml, solution pour inhalation par nébuliseur
Iloprost

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

1 ml de solution contient 10 microgrammes d'iloprost (sous forme d'iloprost trométamol).
Ampoule contenant 1 ml de solution soit 10 microgrammes d'iloprost.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients :
trométamol, éthanol à 96 %, chlorure de sodium, acide chlorhydrique (pour ajustement du pH), eau
pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution pour inhalation par nébuliseur.
Conditionnement multiple : 168 (4 × 42) ampoules de 1 ml conditionnées avec le kit de consommables
Breelib (contenant 1 embout buccal et 1 cuve).

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie inhalée.
Lire la notice avant utilisation.
Pour administration avec le nébuliseur Breelib.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE
CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Allemagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/03/255/013 [168 (4 × 42) x 1 ml] conditionnées avec le kit de consommables Breelib (contenant 1 embout buccal et 1 cuve).

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Ventavis 10 microgrammes/ml ; 1 ml

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:
SN:
NN:

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR
CARTON INTÉRIEUR SANS BLUE BOX**

**BOITE DE 42 AMPOULES DANS UN CARTON DE 168 (4 X 42) AMPOULES DE 1 ML
BOITE DE 42 AMPOULES DANS UN CARTON DE 168 (4 X 42) AMPOULES DE 1 ML
CONDITIONNÉES AVEC LE KIT DE CONSOMMABLES BREELIB**

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ventavis 10 microgrammes/ml, solution pour inhalation par nébuliseur
Iloprost

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

1 ml de solution contient 10 microgrammes d'iloprost (sous forme d'iloprost trométamol).
Ampoule contenant 1 ml de solution soit 10 microgrammes d'iloprost.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients :
trométamol, éthanol à 96 %, chlorure de sodium, acide chlorhydrique (pour ajustement du pH), eau
pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution pour inhalation par nébuliseur
42 ampoules de 1 ml. Composant d'un conditionnement multiple, ne peut pas être vendu séparément.
Fait partie d'un conditionnement multiple contenant 168 (4 × 42) ampoules de 1 ml.
**Fait partie d'un conditionnement multiple contenant 168 (4 × 42) ampoules de 1 ml
conditionnées avec le kit de consommables Breelib (contenant 1 embout buccal et 1 cuve).**

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie inhalée.
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE
CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Allemagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/03/255/005 [168 (4 × 42) × 1 ml]
EU/1/03/255/013 [168 (4 × 42) × 1 ml] conditionnées avec le kit de consommables Breelib (contenant 1 embout buccal et 1 cuve).

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Ventavis 10 microgrammes/ml ; 1 ml

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Sans objet

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

Sans objet

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

AMPOULE DE 1 ML

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Ventavis 10 microgrammes/ml, solution pour inhalation par nébuliseur
Iloprost
Voie inhalée

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

1 ml

6. AUTRES

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

AMPOULE DE 2 ML

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Ventavis 10 microgrammes/ml, solution pour inhalation par nébuliseur
Iloprost
Voie inhalée

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

2 ml

6. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR
EMBALLAGE EXTÉRIEUR

30 AMPOULES DE 1 ML
42 AMPOULES DE 1 ML
168 (4 × 42) AMPOULES DE 1 ML

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ventavis 20 microgrammes/ml, solution pour inhalation par nébuliseur
Iloprost

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

1 ml de solution contient 20 microgrammes d'iloprost (sous forme d'iloprost trométamol).
Ampoule contenant 1 ml de solution soit 20 microgrammes d'iloprost.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients :
trométamol, éthanol à 96 %, chlorure de sodium, acide chlorhydrique (pour ajustement du pH), eau
pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution pour inhalation par nébuliseur.
30 ampoules de 1 ml
42 ampoules de 1 ml
Conditionnement multiple : 168 (4 × 42) ampoules de 1 ml

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie inhalée.
Lire la notice avant utilisation.
Pour administration à l'aide du nébuliseur Breelib ou du nébuliseur I-Neb.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE
CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Bayer AG
51368 Leverkusen
Allemagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Ventavis 20 microgrammes/ml ; 1 ml

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:
SN:
NN:

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR
EMBALLAGE EXTERIEUR**

**168 (4 × 42) AMPOULES DE 1 ML CONDITIONNÉES AVEC LE KIT DE CONSOMMABLES
BREELIB**

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ventavis 20 microgrammes/ml, solution pour inhalation par nébuliseur
Iloprost

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

1 ml de solution contient 20 microgrammes d'iloprost (sous forme d'iloprost trométamol).
Ampoule contenant 1 ml de solution soit 20 microgrammes d'iloprost.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients :
trométamol, éthanol à 96 %, chlorure de sodium, acide chlorhydrique (pour ajustement du pH), eau
pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution pour inhalation par nébuliseur
Conditionnement multiple : 168 (4 × 42) ampoules de 1 ml conditionnées avec le kit de consommables
Breelib (contenant 1 embout buccal et 1 cuve).

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie inhalée.
Lire la notice avant utilisation.
Pour administration avec le nébuliseur Breelib.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE
CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Allemagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/03/255/014 [168 (4 × 42) × 1 ml] conditionnées avec le kit de consommables Breelib (contenant 1 embout buccal et 1 cuve).

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Ventavis 20 microgrammes/ml ; 1 ml

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:
SN:
NN:

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR
CARTON INTÉRIEUR SANS BLUE BOX**

**BOITE DE 42 AMPOULES DANS UN CARTON DE 168 (4 × 42) AMPOULES DE 1 ML
BOITE DE 42 AMPOULES DANS UN CARTON DE 168 (4 × 42) AMPOULES DE 1 ML
CONDITIONNÉES AVEC LE KIT DE CONSOMMABLES BREELIB**

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ventavis 20 microgrammes/ml, solution pour inhalation par nébuliseur
Iloprost

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

1 ml de solution contient 20 microgrammes d'iloprost (sous forme d'iloprost trométamol).
Ampoule contenant 1 ml de solution soit 20 microgrammes d'iloprost.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients :
trométamol, éthanol à 96 %, chlorure de sodium, acide chlorhydrique (pour ajustement du pH), eau
pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution pour inhalation par nébuliseur
42 ampoules de 1 ml. Composant d'un conditionnement multiple, ne peut pas être vendu séparément.
Fait partie d'un conditionnement multiple contenant 168 (4 × 42) ampoules de 1 ml.
Fait partie d'un conditionnement multiple contenant 168 (4 × 42) ampoules de 1 ml
conditionnées avec le kit de consommables Breelib (contenant 1 embout buccal et 1 cuve).

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie inhalée.
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE
CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Allemagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/03/255/010 [168 (4 × 42) × 1 ml]
EU/1/03/255/014 [168 (4 × 42) × 1 ml] conditionnées avec le kit de consommables Breelib (contenant 1 embout buccal et 1 cuve).

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Ventavis 20 microgrammes/ml ; 1 ml

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Sans objet

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

Sans objet

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

AMPOULE DE 1 ML

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Ventavis 20 microgrammes/ml, solution pour inhalation par nébuliseur
Iloprost
Voie inhalée

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

1 ml

6. AUTRES

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Ventavis 10 microgrammes/ml, solution pour inhalation par nébuliseur Iloprost

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ? :

1. Qu'est-ce que Ventavis et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Ventavis
3. Comment utiliser Ventavis
4. Quels sont les effets indésirables éventuels?
5. Comment conserver Ventavis
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Ventavis et dans quels cas est-il utilisé

Qu'est-ce que Ventavis ?

Le principe actif de Ventavis est l'iloprost. Ce dernier imite une substance naturelle de l'organisme appelée prostacycline. Ventavis inhibe la fermeture ou le rétrécissement indésirable des vaisseaux, favorisant ainsi le passage d'une plus grande quantité de sang dans les vaisseaux.

Dans quel cas Ventavis est-il utilisé ?

Ventavis est utilisé pour traiter l'hypertension artérielle pulmonaire primitive (HTAPP) modérée chez l'adulte. L'HTAPP est un type d'hypertension pulmonaire pour lequel la cause de l'augmentation de la pression dans l'artère pulmonaire n'est pas connue. Il s'agit d'une maladie dans laquelle la pression artérielle dans les vaisseaux sanguins situés entre le cœur et les poumons est trop élevée.

Ventavis est utilisé pour améliorer la tolérance à l'effort (capacité à réaliser une activité physique) ainsi que les symptômes.

Comment agit Ventavis ?

L'aérosol libéré par votre nébuliseur et que vous inhalez par la bouche amène le médicament jusqu'aux poumons, où il peut agir plus efficacement au niveau de l'artère qui va du cœur jusqu'aux poumons. En améliorant ainsi le débit sanguin, il permet de faciliter le travail du cœur pour apporter l'oxygène contenu dans le sang jusqu'à l'ensemble de l'organisme.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Ventavis

N'utilisez jamais Ventavis :

- **si vous êtes allergique** à l'iloprost ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6),
- **si vous présentez un risque de saignement** – par exemple, si vous avez un ulcère de l'estomac en évolution ou un ulcère de la partie supérieure de l'intestin grêle (ulcère duodénal), si vous avez des blessures physiques (traumatismes) ou si vous présentez un risque de saignement dans le crâne,
- **si vous avez un problème cardiaque**, tel que
 - un apport sanguin insuffisant au niveau du muscle cardiaque (insuffisance coronarienne sévère ou angine de poitrine instable) ; des douleurs dans la poitrine peuvent notamment en être les symptômes,
 - un antécédent de crise cardiaque survenue au cours des six derniers mois,
 - une insuffisance cardiaque (insuffisance cardiaque décompensée) qui n'est pas sous surveillance médicale étroite,
 - une arythmie cardiaque sévère,
 - une anomalie des valves cardiaques (congénitale ou acquise), qui empêche le cœur de travailler correctement (d'origine autre que l'hypertension artérielle pulmonaire),
- **si vous avez subi un accident vasculaire cérébral au cours des 3 derniers mois**, ou toute autre anomalie qui a pour conséquence une diminution de l'irrigation sanguine au niveau du cerveau (exemple : accident ischémique transitoire),
- **si votre hypertension pulmonaire est due à une obstruction ou un rétrécissement veineux** (maladie veino-occlusive).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant d'utiliser Ventavis :

- L'inhalation de Ventavis peut déclencher des difficultés respiratoires (voir rubrique 4), en particulier chez les patients présentant un bronchospasme (constriction soudaine des muscles des parois des petites voies respiratoires) et une respiration sifflante. Informez votre médecin si vous avez **une infection des poumons, un asthme sévère ou une maladie chronique des poumons** (broncho-pneumopathie chronique obstructive). Votre médecin vous surveillera étroitement.
- **Votre pression artérielle sera contrôlée avant le traitement et si elle est trop basse** (moins de 85 mmHg pour la valeur supérieure), le traitement par Ventavis ne devra pas être débuté.
- En règle générale, vous devrez **veiller tout particulièrement à essayer d'éviter la survenue de chute de la pression artérielle** qui se manifeste notamment par des évanouissements et des sensations de vertige :
 - Informez votre médecin si vous prenez tout autre médicament car l'effet associé de ce dernier et de Ventavis pourrait majorer la baisse de votre pression artérielle (voir ci-dessous « Autres médicaments et Ventavis »).
 - Allez doucement pour vous lever d'un fauteuil ou du lit.
 - Si vous avez tendance à faire des malaises en quittant votre lit, il peut être utile de prendre la première dose de la journée alors que vous êtes encore couché(e).
 - Si vous avez tendance à faire des malaises, évitez tout effort inhabituel, par exemple lors d'activités physiques ; il peut être utile d'inhaler Ventavis avant de telles activités physiques.
- Les malaises peuvent être provoqués par la maladie elle-même. Informez votre médecin si ceux-ci s'aggravent. Il pourra envisager d'ajuster votre dose ou de changer votre traitement.
- **Si vous êtes atteints d'une faiblesse du cœur telle qu'une insuffisance cardiaque droite et si vous sentez que votre maladie s'aggrave**, parlez-en à votre médecin. Les symptômes peuvent notamment être un gonflement des pieds et des chevilles, un essoufflement, des palpitations, un besoin plus fréquent d'uriner la nuit ou un œdème. Votre médecin envisagera de changer votre traitement.
- **Si apparaissent des difficultés à respirer, une toux accompagnée d'expectorations de sang, et/ou des sueurs importantes, celles-ci peuvent signifier que vous avez de l'eau dans les**

poumons (œdème pulmonaire). Arrêtez votre traitement par Ventavis et parlez-en immédiatement à votre médecin.

Il en recherchera les causes et prendra les mesures adaptées.

- **Si vous avez des problèmes hépatiques ou des problèmes rénaux très sévères nécessitant une dialyse**, informez-en votre médecin. Il est possible que l'on vous administre progressivement la dose prescrite ou que l'on vous prescrive une dose de Ventavis inférieure à celle des autres patients (voir rubrique 3 « Comment utiliser Ventavis »).

Contact de Ventavis avec la peau ou ingestion de Ventavis

- **NE LAISSEZ PAS** la solution de Ventavis entrer en contact avec votre peau ou vos yeux. Si cela se produit, rincez-vous immédiatement la peau ou les yeux avec de grandes quantités d'eau.
- **NE BUVEZ PAS OU N'AVALEZ PAS** la solution de Ventavis. Si vous en avalez par accident, buvez de grandes quantités d'eau et informez-en votre médecin.

Enfants et adolescents

La sécurité et l'efficacité de Ventavis chez l'enfant jusqu'à l'âge de 18 ans n'ont pas été établies.

Autres médicaments et Ventavis

Informez votre médecin ou pharmacien si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament. Ventavis et certains autres médicaments peuvent mutuellement modifier leur mode d'action respectif dans votre organisme.

Informez votre médecin si vous prenez :

- **des médicaments destinés à traiter l'hypertension ou les affections cardiaques**, tels que
 - des bêta-bloquants,
 - des vasodilatateurs nitrés,
 - des inhibiteurs de l'enzyme de conversion.Il est possible que votre pression artérielle diminue de façon trop importante. Il se peut que votre médecin modifie la posologie.
- **des médicaments qui fluidifient le sang ou qui inhibent la coagulation sanguine**, y compris
 - l'acide acétylsalicylique (AAS - un composé présent dans de nombreux médicaments destinés à faire baisser la fièvre et à atténuer la douleur, tel que l'aspirine),
 - l'héparine,
 - des anticoagulants coumariniques, tels que la warfarine ou le phenprocoumon,
 - les anti-inflammatoires non stéroïdiens,
 - les inhibiteurs non sélectifs de la phosphodiesterase, telle que la pentoxifylline,
 - les inhibiteurs sélectifs de la phosphodiesterase 3 (PDE3), tels que le cilostazol ou l'anagrélide,
 - la ticlopidine,
 - le clopidogrel,
 - les antagonistes de la glycoprotéine IIb/IIIa, tels que
 - o l'abciximab,
 - o l'éptifibatide,
 - o le tirofiban,
 - le défibrotide.

Votre médecin surveillera attentivement votre état de santé.

Avant de prendre tout médicament, demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien car il dispose d'informations complémentaires sur les médicaments à éviter lorsque vous prenez Ventavis ou avec lesquels vous devez être prudents.

Ventavis avec des aliments et boissons

La prise d'aliments ou de boissons ne devrait pas avoir d'influence sur les effets de Ventavis. Toutefois, évitez de manger ou de boire durant l'inhalation.

Grossesse

- **Si vous avez une hypertension pulmonaire**, la grossesse doit être évitée car elle peut entraîner une aggravation de votre maladie et pourrait même mettre votre vie en danger.
- **Si vous risquez d'être enceinte**, utilisez une contraception efficace dès le début du traitement et pendant toute la durée du traitement.
- **Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou si vous envisagez une grossesse**, prévenez immédiatement votre médecin. Ventavis ne doit être utilisé pendant la grossesse que si votre médecin juge que les bénéfices potentiels l'emportent sur les risques éventuels pour vous et pour le fœtus.

Allaitement

On ne sait pas si Ventavis passe dans le lait maternel. L'éventualité d'un risque pour l'enfant allaité ne pouvant être exclue, il est préférable de ne pas allaiter pendant le traitement par Ventavis.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

Les nouveau-nés, les jeunes enfants ainsi que les femmes enceintes ne doivent pas être dans la même pièce pendant que vous inhalez Ventavis.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Ventavis fait baisser la pression artérielle dans l'organisme et peut provoquer des sensations vertigineuses ou d'étourdissements chez certains sujets.

Ne conduisez pas de véhicules et n'utilisez pas d'outils ou de machines si vous ressentez ces effets.

Ventavis contient de l'éthanol

Ventavis contient de petites quantités d'**éthanol** (alcool) (moins de 100 mg par dose).

3. Comment utiliser Ventavis

Le traitement par Ventavis ne doit être instauré que par un médecin expérimenté dans le traitement de l'hypertension pulmonaire.

Quelle est la dose à inhaler et pendant combien de temps ?

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin en cas de doute.

La dose de Ventavis et la durée du traitement qui vous conviennent dépendent de votre état. Votre médecin vous conseillera. Ne modifiez pas la dose recommandée sans avoir au préalable consulté votre médecin.

Différents types de nébuliseurs peuvent être utilisés pour l'inhalation de Ventavis. Selon le type de nébuliseur utilisé et en fonction de la dose qui vous a été prescrite, il convient d'utiliser soit les ampoules de Ventavis 10 microgrammes/ml contenant 1 ml de solution soit les ampoules de Ventavis 10 microgrammes/ml contenant 2 ml de solution.

- **Utilisation du nébuliseur Breelib**

Si vous débutez le traitement par Ventavis ou si vous utilisiez auparavant un autre type de nébuliseur, votre première séance de nébulisation devra être effectuée en utilisant Ventavis 10 microgrammes/ml en ampoule de 1 ml qui est marquée de 2 anneaux, un blanc et un jaune. Si vous tolérez bien cette première nébulisation à cette dose, la suivante pourra être effectuée en utilisant une ampoule de Ventavis 20 microgrammes/ml marquée de 2 anneaux, un jaune et un rouge. Votre traitement sera ensuite poursuivi à cette dose en utilisant les ampoules de Ventavis 20 microgrammes/ml.

Néanmoins, si vous ne tolérez pas bien l'inhalation de Ventavis 20 microgrammes/ml, informez-en votre médecin qui peut décider de repasser à un traitement utilisant Ventavis 10 microgrammes/ml en ampoule de 1 ml.

Le traitement consiste généralement en 6 à 9 séances de nébulisation réparties dans la journée. Une séance de nébulisation avec le nébuliseur Breelib dure habituellement 3 minutes environ.

Votre médecin surveillera votre traitement lorsque vous débutez les nébulisations avec le nébuliseur Breelib afin de s'assurer que vous tolérez bien la dose et l'inhalation rapide de la substance active.

- **Utilisation du nébuliseur I-Neb AAD (ampoule de Ventavis 10 microgrammes/ml de 1 ml marquée de 2 anneaux, un blanc et un jaune)**

De façon générale, lorsque vous débutez le traitement par Ventavis, la première nébulisation doit être réalisée à la dose de 2,5 microgrammes d'iloprost, qui est délivrée à la sortie de l'embout buccal du nébuliseur. Si vous tolérez bien cette dose, la dose suivante peut être augmentée à 5 microgrammes d'iloprost et le traitement sera ensuite poursuivi à cette dose. Si vous ne tolérez pas bien la dose de 5 microgrammes, le traitement sera poursuivi en ramenant la dose à 2,5 microgrammes.

Le traitement consiste généralement en 6 à 9 séances de nébulisation réparties dans la journée. Une séance de nébulisation avec le nébuliseur I-Neb dure habituellement 4 à 10 minutes selon la dose prescrite et le nébuliseur utilisé.

- **Utilisation du nébuliseur Venta-Neb (ampoule de Ventavis 10 microgrammes/ml de 2 ml marquée de 2 anneaux, un blanc et un rose)**

De façon générale, lorsque vous débutez le traitement par Ventavis, la première nébulisation doit être réalisée à la dose de 2,5 microgrammes d'iloprost, qui est délivrée à la sortie de l'embout buccal du nébuliseur. Si vous tolérez bien cette dose, la dose suivante peut être augmentée à 5 microgrammes et le traitement sera ensuite poursuivi à cette dose. Si vous ne tolérez pas bien la dose de 5 microgrammes, le traitement sera poursuivi en ramenant la dose à 2,5 microgrammes.

Le traitement consiste généralement en 6 à 9 séances de nébulisation réparties dans la journée. Une séance de nébulisation avec le nébuliseur Venta-Neb dure habituellement 4 à 10 minutes selon la dose prescrite.

Ventavis peut être utilisé comme traitement à long terme en fonction des besoins de chacun.

Si vous avez des troubles rénaux ou hépatiques

Aucune modification de la dose n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale légère ou modérée (patients dont la clairance de la créatinine est > 30 ml/min).

Si vous avez une insuffisance rénale très sévère nécessitant une dialyse ou des troubles hépatiques, votre médecin initiera le traitement par Ventavis de façon progressive et il vous prescrira donc moins de séances quotidiennes de nébulisation. Le traitement sera débuté par l'inhalation de 2,5 microgrammes d'iloprost en utilisant une ampoule de 1 ml de Ventavis 10 microgrammes/ml marquée de 2 anneaux, un blanc et un jaune. Les séances de nébulisation seront espacées de 3 à 4 heures (soit un maximum de 6 administrations par jour). Par la suite, votre médecin pourra décider avec prudence de raccourcir l'intervalle entre chaque séance de nébulisation, en fonction de votre tolérance au

traitement. Si votre médecin décide d'augmenter la dose à 5 microgrammes, les nébulisations devront à nouveau être espacées de 3 à 4 heures, avant d'être éventuellement rapprochées selon votre tolérance au traitement.

Si vous sentez que l'effet de Ventavis est excessif ou insuffisant, **demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien.**

Demandez à votre médecin si une personne peut vous aider à vous familiariser avec l'utilisation du nébuliseur. Vous ne devez pas changer de nébuliseur sans avoir tout d'abord consulté votre médecin traitant.

Comment inhaler Ventavis ?

Vous devez utiliser une nouvelle ampoule de Ventavis pour chaque séance de nébulisation. Juste avant de commencer l'inhalation, ouvrez l'ampoule en verre et versez la solution dans la cuve en suivant les instructions d'utilisation fournies avec le nébuliseur.

Se conformer aux instructions fournies avec le nébuliseur, en particulier les instructions d'hygiène et de nettoyage préconisées pour le nébuliseur.

Veillez à toujours utiliser Ventavis en suivant exactement les indications de votre médecin.

- La solution pour inhalation de Ventavis 10 microgrammes/ml est administrée à l'aide d'appareils de nébulisation prescrits par votre médecin (le nébuliseur Breelib ou le nébuliseur Venta-Neb ou le nébuliseur I-Neb AAD).
- Le nébuliseur transforme la solution de Ventavis en un aérosol que vous devez inspirer par la bouche.
- Pour l'inhalation, vous devez utiliser un embout buccal afin que Ventavis n'entre pas en contact avec votre peau. Ne pas utiliser un masque facial pour l'inhalation de Ventavis.
- Suivez strictement les informations fournies avec l'appareil de nébulisation (nébuliseur). N'hésitez pas à consulter votre médecin ou votre pharmacien en cas de doute.
- Toute solution de Ventavis restant dans la cuve du nébuliseur après chaque séance de nébulisation doit être jetée (voir rubrique 5).

Ventilation de la pièce

N'oubliez pas de ventiler ou d'aérer la pièce dans laquelle vous venez d'inhaler votre traitement. D'autres personnes pourraient être accidentellement exposées à Ventavis à cause de l'air présent dans la pièce. En particulier, les nouveau-nés, les jeunes enfants et les femmes enceintes ne doivent pas être dans la même pièce pendant que vous faites votre traitement par Ventavis.

• Utilisation du nébuliseur Breelib

Versez la solution de Ventavis dans la cuve du nébuliseur immédiatement avant utilisation. Pour le remplissage, suivez les instructions d'utilisation du nébuliseur.

Nébuliseur	Médicament à utiliser	Dose d'iloprost délivrée à la sortie de l'embout buccal	Durée estimée de la nébulisation
Breelib	Ventavis 10 µg/ml en ampoule de 1 ml marquée de 2 anneaux, un blanc et un jaune	2,5 µg	3 minutes

- **Utilisation du nébuliseur I-Neb AAD**

1. Juste avant de commencer l'inhalation, brisez le verre de l'ampoule de 1 ml de solution identifiée par deux anneaux, un blanc et un jaune, puis versez la totalité du contenu de l'ampoule dans la cuve du nébuliseur.
2. La dose pré-sélectionnée délivrée par le nébuliseur I-Neb AAD est réglée par la cuve du nébuliseur et le disque de contrôle correspondant. Il existe deux cuves différentes identifiées par un code couleur spécifique. Chacune des cuves dispose d'un disque de contrôle avec code couleur :
 - Pour la dose de **2,5 microgrammes** : la cuve avec le **clapet de couleur rouge** doit être utilisée **avec le disque de contrôle rouge**
 - Pour la dose de **5 microgrammes** : la cuve avec le **clapet de couleur violet** doit être utilisée **avec le disque de contrôle violet**.
3. Afin de vous assurer que vous administrez bien la dose prescrite, vérifiez la couleur de la cuve du nébuliseur et la couleur du disque de contrôle. Ils doivent être tous deux de la même couleur, c'est-à-dire rouge pour la dose de 2,5 microgrammes ou violet pour la dose de 5 microgrammes.

Nébuliseur	Dose d'iloprost délivrée à la sortie de l'embout buccal	Durée estimée de la nébulisation
I-Neb AAD	2,5 microgrammes 5 microgrammes	3,2 min 6,5 min

Le tableau ci-dessous résume les instructions d'utilisation du système I-Neb :

Médicament	Ampoule	Dose	Programme I-Neb AAD	
			Clapet de la cuve	Disque de contrôle
Ventavis 10 µg/ml	Ampoule de 1 ml marquée de 2 anneaux, un blanc et un jaune	2,5 µg	rouge	rouge
		5 µg	violet	violet

- **Utilisation du nébuliseur Venta-Neb**

1. Juste avant de commencer l'inhalation, brisez le verre de l'ampoule de 2 ml de solution identifiée par deux anneaux, un blanc et un rose, puis versez la totalité de son contenu dans la cuve du nébuliseur.
2. Deux programmes peuvent être exécutés :
3. Votre médecin réglera l'appareil Venta-Neb sur le programme requis en fonction de la dose qui vous a été prescrite.
 - P1 Programme 1 : 5 microgrammes de substance active délivrés à la sortie de l'embout buccal, 25 cycles de nébulisation.
 - P2 Programme 2 : 2,5 microgrammes de substance active délivrés à la sortie de l'embout buccal, 10 cycles de nébulisation.
4. Pour obtenir la taille de gouttelettes optimale pour l'administration de Ventavis, vous devez utiliser le déflecteur vert.

Nébuliseur	Dose d'iloprost délivrée à la sortie de l'embout buccal	Durée estimée de la nébulisation
Venta-Neb	2,5 microgrammes 5 microgrammes	4 min 8 min

Pour plus de détails, consultez le mode d'emploi du nébuliseur ou adressez-vous à votre médecin.

Si vous avez utilisé plus de Ventavis que vous n'auriez dû

L'utilisation de Ventavis en quantité excessive pourrait entraîner des étourdissements, des maux de tête, des bouffées vasomotrices (rougeurs du visage), des nausées (envie de vomir), des douleurs dans la mâchoire ou le dos.

Vous pourriez également présenter une diminution ou une augmentation de la tension artérielle, une bradycardie (diminution de la fréquence cardiaque), une tachycardie (augmentation de la fréquence cardiaque), des vomissements, une diarrhée ou des douleurs dans les membres.

Si l'un de ces effets survient alors que vous avez utilisé plus de Ventavis que vous n'auriez dû, vous devez:

- arrêter la séance d'inhalation
- appeler votre médecin

Votre médecin surveillera votre état de santé et traitera les éventuels symptômes de ce surdosage.

Il n'existe pas d'antidote spécifique.

Si vous oubliez d'utiliser Ventavis

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre. Demandez à votre médecin ce qu'il faut faire.

Si vous arrêtez d'utiliser Ventavis

Si vous arrêtez ou souhaitez arrêter le traitement, discutez-en d'abord avec votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Les **effets indésirables graves** suivants peuvent survenir. Dans ce cas, parlez-en immédiatement à votre médecin :

Très fréquent (peuvent survenir chez plus d'une personne sur 10) :

- Des saignements (principalement des saignements de nez (épistaxis) et des crachats de sang (hémoptysies) peuvent se produire de manière très fréquente, en particulier si vous prenez également des médicaments fluidifiant le sang (anticoagulants).
Le risque de saignement peut être augmenté chez les patients recevant simultanément un traitement par des inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire ou des anticoagulants (voir aussi la rubrique 2).
De très rares cas de saignements dans le cerveau (hémorragies cérébrales et intracrâniennes) d'issue fatale ont été signalés.

Fréquent (peuvent survenir chez 1 personne sur 10 au maximum) :

- La perte de connaissance (syncope) est un symptôme de la maladie même mais elle peut aussi se produire durant le traitement par Ventavis (voir également rubrique 2 « Avertissements et précautions », pour des conseils sur ce que vous pouvez faire pour éviter cela).
- Pression sanguine basse (hypotension)

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :

- Bronchospasme (constriction soudaine des muscles des parois des bronches) et sifflements respiratoires (voir également rubrique 2 « Avertissements et précautions »).

Vous trouverez ci-dessous une liste des autres éventuels effets indésirables, classés par fréquence de survenue :

Très fréquent : peuvent survenir chez plus d'une personne sur 10

- dilatation des vaisseaux sanguins (vasodilatation). Les symptômes possibles sont les rougeurs de la face ou les bouffées vasomotrices
- sensation de gêne/douleur thoracique
- toux
- maux de tête
- nausées
- douleur dans les mâchoires/spasme des muscles des mâchoires (trismus)
- gonflement des membres (œdème périphérique)

Fréquent : peuvent survenir chez 1 personne sur 10 au maximum

- difficultés à respirer (dyspnée)
- sensations de vertige
- vomissements
- diarrhée
- douleur à la déglutition (irritation pharyngo-laryngée)
- irritation de la gorge
- irritation de la bouche et de la langue, incluant des douleurs
- éruption cutanée (rash)
- battements de cœur accélérés (tachycardie)
- perception des battements du cœur accélérés ou forts (palpitations)

Fréquence indéterminée : la fréquence de survenue ne peut être estimée sur la base des données disponibles

- diminution du nombre de plaquettes sanguines (thrombopénie)
- hypersensibilité (allergie)
- altération du goût (dysgueusie)

Autres effets indésirables éventuels

- Le gonflement, principalement des chevilles et des jambes, dû à une rétention d'eau dans les tissus (œdème périphérique) est un symptôme très fréquent de la maladie même mais il peut aussi se produire durant le traitement avec Ventavis.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement **via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#)**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Ventavis

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et l'ampoule.
Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Toute solution de Ventavis restant dans le nébuliseur après chaque séance de nébulisation doit être jetée.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Ventavis

- **La substance active** est l'iloprost.

1 ml de solution contient 10 microgrammes d'iloprost (sous forme d'iloprost trométamol).

Chaque ampoule de 1 ml contient 10 microgrammes d'iloprost.

Chaque ampoule de 2 ml contient 20 microgrammes d'iloprost.

- Les **autres composants** sont les suivants : trométamol, éthanol, chlorure de sodium, acide chlorhydrique pour ajustement du pH et eau pour préparations injectables.

Comment se présente Ventavis et contenu de l'emballage extérieur

Ventavis est une solution transparente et incolore pour inhalation par nébuliseur à utiliser avec les nébuliseurs Breelib, I-Neb ou Venta-Neb.

Ventavis 10 microgrammes/ml est fourni dans des ampoules incolores contenant soit 1 ml soit 2 ml de solution pour inhalation par nébuliseur.

Ventavis 10 microgrammes/ml est disponible par boîtes de :

- ampoules de 1 ml à utiliser avec les nébuliseurs Breelib et I-Neb :
 - boîte de 30 ou 42 ampoules à utiliser avec les nébuliseurs Breelib et I-Neb.
 - conditionnement multiple contenant 168 (4 × 42) ampoules à utiliser avec les nébuliseurs Breelib et I-Neb.
 - conditionnement multiple contenant 168 (4 × 42) ampoules fournies avec le kit de consommables Breelib (contenant 1 embout buccal et 1 cuve).

Les ampoules contenant 1 ml sont identifiées par deux anneaux, un blanc et un jaune.

- ampoules de 2 ml à utiliser avec le nébuliseur Venta-Neb :
 - boîte de 30, 90, 100 ou 300 ampoules.
 - conditionnement multiple contenant 90 (3 × 30) ou 300 (10 × 30) ampoules.

Les ampoules contenant 2 ml de solution sont identifiées par deux anneaux, un blanc et un rose.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Bayer AG
51368 Leverkusen
Allemagne

Fabricant

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België / Belgique / Belgien

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

България

Байер България ЕООД
Тел. +359 02-424 72 80

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Bayer OÜ
Tel: +372 655 8565

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ΑΒΕΕ
Τηλ: +30 210 61 87 500

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Bayer Limited
Tel: +353 1 2999313

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

NOVAGEM Limited
Τηλ: +357 22 48 38 58

Latvija

SIA Bayer
Tel: +371 67 84 55 63

Lietuva

UAB Bayer
Tel. +37 05 23 36 868

Luxembourg / Luxemburg

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

Magyarország

Bayer Hungária KFT
Tel.:+36 14 87-41 00

Malta

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

Nederland

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

Norge

Bayer AS
Tlf. +47 23 13 05 00

Österreich

Bayer Austria Ges. m. b. H.
Tel: +43-(0)1-711 46-0

Polska

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

Portugal

Bayer Portugal, Lda.
Tel: +351 21 416 42 00

România

SC Bayer SRL
Tel: +40 21 529 59 00

Slovenija

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

Slovenská republika

Bayer, spol. s r.o.
Tel: +421 2 59 21 31 11

Suomi/Finland

Bayer Oy
Puh/Tel: +358 20 785 21

Sverige

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

United Kingdom

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>

Il existe aussi des liens vers d'autres sites concernant les maladies rares et leur traitement.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé:

Instructions pour l'utilisation et la manipulation

Les patients stabilisés avec un type de nébuliseur ne doivent pas en changer sans surveillance médicale étroite car les caractéristiques physiques de l'aérosol délivré par les différents nébuliseurs sont légèrement différentes et que la solution peut être délivrée plus rapidement (voir rubrique 5.2 du Résumé des caractéristiques du produit).

Pour éviter toute exposition accidentelle dans l'air ambiant, il est recommandé de bien aérer la pièce dans laquelle la séance de nébulisation est réalisée.

• Utilisation du nébuliseur Breelib

Lors de l'utilisation du nébuliseur Breelib, les instructions d'utilisation fournies avec le nébuliseur doivent être suivies.

Remplir la cuve de Ventavis immédiatement avant utilisation.

Nébuliseur	Médicament à utiliser	Dose d'iloprost délivrée à la sortie de l'embout buccal	Durée estimée de la nébulisation
Breelib	Ventavis 10 µg/ml en ampoule de 1 ml marquée de 2 anneaux, un blanc et un jaune	2,5 µg	3 minutes

• Utilisation du nébuliser I-Neb AAD

Le système I-Neb AAD est un nébuliseur portable manuel à tamis vibrant (« *Vibrating Mesh Technology* »). Des ultrasons génèrent un aérosol en entraînant la solution à travers le tamis vibrant.

Le nébuliseur I-Neb AAD est adapté pour l'administration de Ventavis 10 microgrammes/ml en ampoule de 1 ml marquée de 2 anneaux, un blanc et un jaune.

Le diamètre massique médian (MMAD) de l'aérosol délivré à la sortie de l'embout buccal était de 2,1 micromètres.

Ce nébuliseur détermine en adéquation avec la fréquence respiratoire du patient la durée requise pour qu'une dose pré-spécifiée de 2,5 ou 5 microgrammes d'iloprost soit délivrée.

La dose délivrée par le système I-Neb AAD est réglée par la cuve du nébuliseur et le disque de contrôle correspondant. Chaque cuve est identifiée par un code couleur et dispose d'un disque de contrôle avec le code couleur correspondant.

- Pour la dose de **2,5 microgrammes** : la cuve avec le **clapet de couleur rouge doit être utilisée avec le disque de contrôle rouge**.
- Pour la dose de **5 microgrammes** : la cuve avec le **clapet de couleur violet doit être utilisée avec le disque de contrôle violet**.

Le contenu d'une ampoule de 1 ml de Ventavis, identifiée par un code couleur consistant en deux anneaux, un blanc et un jaune, est versé dans la cuve immédiatement avant chaque séance de nébulisation avec le système I-Neb AAD.

Nébuliseur	Dose d'iloprost délivrée à la sortie de l'embout buccal	Durée estimée de la nébulisation
I-Neb AAD	2,5 microgrammes	3,2 min
	5 microgrammes	6,5 min

Le tableau ci-dessous résume les instructions d'utilisation du système I-Neb pour Ventavis :

Médicament	Ampoule à utiliser	Dose	I-Neb AAD	
			Clapet de la cuve	Disque de contrôle
Ventavis 10 µg/ml	Ampoule de 1 ml marquée de 2 anneaux, un blanc et un jaune	2,5 µg	rouge	rouge
		5 µg	violet	violet

• Utilisation du nébuliseur Venta-Neb

Venta-Neb est un nébuliseur portable à ultrasons alimenté par piles, qui présente également des caractéristiques de nébulisation satisfaisantes pour l'administration de Ventavis 10 microgrammes/ml. Le diamètre massique médian (MMAD) de l'aérosol mesuré à la sortie de l'embout buccal était de 2,6 micromètres. Le contenu d'une ampoule de 2 ml de Ventavis 10 microgrammes/ml, solution pour inhalation par nébuliseur, identifiée par un code couleur consistant en deux anneaux, un blanc et un rose, est versé dans la cuve du nébuliseur immédiatement avant chaque séance de nébulisation.

Deux programmes peuvent être exécutés :

- P1 Programme 1 : 5 microgrammes de substance active délivrés à la sortie de l'embout buccal, 25 cycles de nébulisation.
- P2 Programme 2 : 2,5 microgrammes de substance active délivrés à la sortie de l'embout buccal, 10 cycles de nébulisation.

Le programme préréglé est sélectionné par le médecin.

Venta-Neb invite le patient à inhaler par un signal optique et acoustique. La nébulisation s'interrompt automatiquement lorsque la dose pré-déterminée par la programmation de l'appareil a été délivrée. Pour obtenir la taille de gouttelettes optimale pour l'administration de Ventavis, il est nécessaire d'utiliser le déflecteur vert. Pour plus de détails, consulter le mode d'emploi du nébuliseur Venta-Neb.

Appareil	Dose d'iloprost délivrée à la sortie de l'embout buccal	Durée estimée de la nébulisation
Venta-Neb	2,5 microgrammes	4 min
	5 microgrammes	8 min

L'efficacité et la tolérance de l'iloprost inhalé n'ont pas été établies avec d'autres types de nébuliseurs, offrant des caractéristiques de nébulisation différentes.

Notice : Information de l'utilisateur

Ventavis 20 microgrammes/ml, solution pour inhalation par nébuliseur Iloprost

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?:

1. Qu'est-ce que Ventavis et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Ventavis
3. Comment utiliser Ventavis
4. Quels sont les effets indésirables éventuels?
5. Comment conserver Ventavis
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Ventavis et dans quels cas est-il utilisé

Qu'est-ce que Ventavis ?

Le principe actif de Ventavis est l'iloprost. Ce dernier imite une substance naturelle de l'organisme appelée prostacycline. Ventavis inhibe la fermeture ou le rétrécissement indésirable des vaisseaux, favorisant ainsi le passage d'une plus grande quantité de sang dans les vaisseaux.

Dans quel cas Ventavis est-il utilisé ?

Ventavis est utilisé pour traiter l'hypertension artérielle pulmonaire primitive (HTAPP) modérée chez l'adulte. L'HTAPP est un type d'hypertension pulmonaire pour lequel la cause de l'augmentation de la pression dans l'artère pulmonaire n'est pas connue.

Il s'agit d'une maladie dans laquelle la pression artérielle dans les vaisseaux sanguins situés entre le cœur et les poumons est trop élevée.

Ventavis est utilisé pour améliorer la tolérance à l'effort (capacité à réaliser une activité physique) ainsi que les symptômes.

Comment agit Ventavis ?

L'aérosol libéré par votre nébuliseur et que vous inhalez par la bouche amène le médicament jusqu'aux poumons, où il peut agir plus efficacement au niveau de l'artère qui va du cœur jusqu'aux poumons. En améliorant ainsi le débit sanguin, il permet de faciliter le travail du cœur pour apporter l'oxygène contenu dans le sang jusqu'à l'ensemble de l'organisme.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Ventavis

N'utilisez jamais Ventavis :

- **si vous êtes allergique** à l'iloprost ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6),
- **si vous présentez un risque de saignement** – par exemple, si vous avez un ulcère de l'estomac en évolution ou un ulcère de la partie supérieure de l'intestin grêle (ulcère duodénal), si vous avez des blessures physiques (traumatismes) ou si vous présentez un risque de saignement dans le crâne,
- **si vous avez un problème cardiaque**, tel que
 - un apport sanguin insuffisant au niveau du muscle cardiaque (insuffisance coronarienne sévère ou angine de poitrine instable) ; des douleurs dans la poitrine peuvent notamment en être les symptômes,
 - un antécédent de crise cardiaque survenue au cours des six derniers mois,
 - une insuffisance cardiaque (insuffisance cardiaque décompensée) qui n'est pas sous surveillance médicale étroite,
 - une arythmie cardiaque sévère,
 - une anomalie des valves cardiaques (congénitale ou acquise), qui empêche le cœur de travailler correctement (d'origine autre que l'hypertension artérielle pulmonaire),
- **si vous avez subi un accident vasculaire cérébral au cours des 3 derniers mois**, ou toute autre anomalie qui a pour conséquence une diminution de l'irrigation sanguine au niveau du cerveau (exemple : accident ischémique transitoire),
- **si votre hypertension pulmonaire est due à une obstruction ou un rétrécissement veineux** (maladie veino-occlusive).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant d'utiliser Ventavis :

- L'inhalation de Ventavis peut déclencher des difficultés respiratoires (voir rubrique 4), en particulier chez les patients présentant un bronchospasme (constriction soudaine des muscles des parois des petites voies respiratoires) et une respiration sifflante. Informez votre médecin si vous avez **une infection des poumons, un asthme sévère ou une maladie chronique des poumons** (broncho-pneumopathie chronique obstructive). Votre médecin vous surveillera étroitement.
- **Votre pression artérielle sera contrôlée avant le traitement et si elle est trop basse** (moins de 85 mmHg pour la valeur supérieure), le traitement par Ventavis ne devra pas être débuté.
- En règle générale, vous devrez **veiller tout particulièrement à essayer d'éviter la survenue de chute de la pression artérielle** qui se manifeste notamment par des évanouissements et des sensations de vertige :
 - Informez votre médecin si vous prenez tout autre médicament car l'effet associé de ce dernier et de Ventavis pourrait majorer la baisse de votre pression artérielle (voir ci-dessous « Autres médicaments et Ventavis »).
 - Allez doucement pour vous lever d'un fauteuil ou du lit.
 - Si vous avez tendance à faire des malaises en quittant votre lit, il peut être utile de prendre la première dose de la journée alors que vous êtes encore couché(e).
 - Si vous avez tendance à faire des malaises, évitez tout effort inhabituel, par exemple lors d'activités physiques ; il peut être utile d'inhaler Ventavis avant de telles activités physiques.
- Les malaises peuvent être provoqués par la maladie elle-même. Informez votre médecin si ceux-ci s'aggravent. Il pourra envisager d'ajuster votre dose ou de changer votre traitement.
- **Si vous êtes atteints d'une faiblesse du cœur telle qu'une insuffisance cardiaque droite et si vous sentez que votre maladie s'aggrave**, parlez-en à votre médecin. Les symptômes peuvent notamment être un gonflement des pieds et des chevilles, un essoufflement, des palpitations, un besoin plus fréquent d'uriner la nuit ou un œdème. Votre médecin envisagera de changer votre traitement.

- **Si apparaissent des difficultés à respirer, une toux accompagnée d'expectorations de sang, et/ou des sueurs importantes, celles-ci peuvent signifier que vous avez de l'eau dans les poumons** (œdème pulmonaire). Arrêtez votre traitement par Ventavis et parlez-en immédiatement à votre médecin. Il en recherchera les causes et prendra les mesures adaptées.
- **Si vous avez des problèmes hépatiques ou des problèmes rénaux très sévères nécessitant une dialyse**, informez-en votre médecin. Il est possible que l'on vous administre progressivement la dose prescrite ou que l'on vous prescrive une dose de Ventavis inférieure à celle des autres patients (voir rubrique 3 « Comment utiliser Ventavis »).

Contact de Ventavis avec la peau ou ingestion de Ventavis

- **NE LAISSEZ PAS** la solution de Ventavis entrer en contact avec votre peau ou vos yeux. Si cela se produit, rincez-vous immédiatement la peau ou les yeux avec de grandes quantités d'eau.
- **NE BUVEZ PAS OU N'AVALEZ PAS** la solution de Ventavis. Si vous en avez par accident, buvez de grandes quantités d'eau et informez-en votre médecin.

Enfants et adolescents

La sécurité et l'efficacité de Ventavis chez l'enfant jusqu'à l'âge de 18 ans n'ont pas été établies.

Autres médicaments et Ventavis

Informez votre médecin ou pharmacien si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament.

Ventavis et certains autres médicaments peuvent mutuellement modifier leur mode d'action respectif dans votre organisme.

Informez votre médecin si vous prenez :

- **des médicaments destinés à traiter l'hypertension ou les affections cardiaques**, tels que
 - des bêta-bloquants,
 - des vasodilatateurs nitrés,
 - des inhibiteurs de l'enzyme de conversion.

Il est possible que votre pression artérielle diminue de façon trop importante.

Il se peut que votre médecin modifie la posologie.

- **des médicaments qui fluidifient le sang ou qui inhibent la coagulation sanguine**, y compris
 - l'acide acétylsalicylique (AAS - un composé présent dans de nombreux médicaments destinés à faire baisser la fièvre et à atténuer la douleur, tel que l'aspirine),
 - l'héparine,
 - des anticoagulants coumariniques, tels que la warfarine ou le phenprocoumon,
 - les anti-inflammatoires non stéroïdiens,
 - les inhibiteurs non sélectifs de la phosphodiesterase, telle que la pentoxifylline,
 - les inhibiteurs sélectifs de la phosphodiesterase 3 (PDE3), tels que le cilostazol ou l'anagrélide,
 - la ticlopidine,
 - le clopidogrel,
 - les antagonistes de la glycoprotéine IIb/IIIa, tels que
 - o l'abciximab,
 - o l'éptifibatide,
 - o le tirofiban,
 - le défibrotide.

Votre médecin surveillera attentivement votre état de santé.

Avant de prendre tout médicament, demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien car il dispose d'informations complémentaires sur les médicaments à éviter lorsque vous prenez Ventavis ou avec lesquels vous devez être prudents.

Ventavis avec des aliments et boissons

La prise d'aliments ou de boissons ne devrait pas avoir d'influence sur les effets de Ventavis. Toutefois, évitez de manger ou de boire durant l'inhalation.

Grossesse

- **Si vous avez une hypertension pulmonaire**, la grossesse doit être évitée car elle peut entraîner une aggravation de votre maladie et pourrait même mettre votre vie en danger.
- **Si vous risquez d'être enceinte**, utilisez une contraception efficace dès le début du traitement et pendant toute la durée du traitement.
- **Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou si vous envisagez une grossesse**, prévenez immédiatement votre médecin. Ventavis ne doit être utilisé pendant la grossesse que si votre médecin juge que les bénéfices potentiels l'emportent sur les risques éventuels pour vous et pour le fœtus.

Allaitement

On ne sait pas si Ventavis passe dans le lait maternel. L'éventualité d'un risque pour l'enfant allaité ne pouvant être exclue, il est préférable de ne pas allaiter pendant le traitement par Ventavis.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

Les nouveau-nés, les jeunes enfants ainsi que les femmes enceintes ne doivent pas être dans la même pièce pendant que vous inhalez Ventavis.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Ventavis fait baisser la pression artérielle dans l'organisme et peut provoquer des sensations vertigineuses ou d'étourdissements chez certains sujets.

Ne conduisez pas de véhicules et n'utilisez pas d'outils ou de machines si vous ressentez ces effets.

Ventavis contient de l'éthanol

Ventavis contient de petites quantités d'**éthanol** (alcool) (moins de 100 mg par dose).

3. Comment utiliser Ventavis

Le traitement par Ventavis ne doit être instauré que par un médecin expérimenté dans le traitement de l'hypertension pulmonaire.

Quelle est la dose à inhaler et pendant combien de temps ?

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin en cas de doute.

La dose de Ventavis et la durée du traitement qui vous conviennent dépendent de votre état. Votre médecin vous conseillera. Ne modifiez pas la dose recommandée sans avoir au préalable consulté votre médecin.

Différents types de nébuliseurs peuvent être utilisés pour l'administration de Ventavis 20 microgrammes/ml.

- **Utilisation du nébuliseur Breelib**

Si vous débutez le traitement par Ventavis ou si vous utilisiez auparavant un autre nébuliseur, votre première séance de nébulisation devra être effectuée avec Ventavis 10 microgrammes/ml en ampoule de 1 ml qui est marquée de 2 anneaux, un blanc et un jaune. Si vous tolérez bien cette première nébulisation à cette dose, la suivante pourra être effectuée en utilisant Ventavis 20 microgrammes/ml en ampoule marquée de 2 anneaux, un jaune et un rouge. Votre traitement sera ensuite poursuivi à cette dose en utilisant les ampoules de Ventavis 20 microgrammes/ml.

Néanmoins, si vous ne tolérez pas bien l'inhalation de Ventavis 20 microgrammes/ml, informez-en votre médecin qui peut décider de repasser à un traitement utilisant Ventavis 10 microgrammes/ml en ampoule de 1 ml.

Le traitement consiste généralement en 6 à 9 séances de nébulisation réparties dans la journée. Une séance de nébulisation avec le nébuliseur Breelib dure habituellement 3 minutes environ.

Votre médecin surveillera votre traitement lorsque vous débutez les nébulisations avec le nébuliseur Breelib afin de s'assurer que vous tolérez bien la dose et l'inhalation rapide de la substance active.

- **Utilisation du nébuliseur I-Neb AAD**

En raison du fait que la durée de chacune de vos séances de nébulisations avec Ventavis 10 microgrammes/ml (ampoule de 1 ml marquée de 2 anneaux, un blanc et un jaune) a été prolongée à plusieurs reprises, votre médecin a décidé de les remplacer par des nébulisations de Ventavis 20 microgrammes/ml.

Ventavis 20 microgrammes/ml contient deux fois plus de substance active par rapport à Ventavis 10 microgrammes/ml. Celle-ci peut ainsi être délivrée plus rapidement jusqu'aux poumons. Votre médecin doit superviser votre traitement lors du passage de Ventavis 10 microgrammes/ml à Ventavis 20 microgrammes/ml afin de s'assurer que vous tolérez bien cette plus forte concentration.

Votre traitement consistera en 6 à 9 séances de nébulisation par jour, selon les besoins et la tolérance.

Ventavis peut être utilisé comme traitement à long terme en fonction des besoins individuels.

Si vous avez des troubles rénaux ou hépatiques

Aucune modification de la dose n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale légère ou modérée (patients dont la clairance de la créatinine est > 30 ml/min).

Si vous avez une insuffisance rénale très sévère nécessitant une dialyse ou des troubles hépatiques, votre médecin initiera le traitement par Ventavis de façon progressive et il vous prescrira donc moins de séances quotidiennes de nébulisation. Le traitement sera débuté par l'inhalation de 2,5 microgrammes d'iloprost en utilisant une ampoule de 1 ml de Ventavis 10 microgrammes/ml marquée de 2 anneaux, un blanc et un jaune. Les séances de nébulisation seront espacées de 3 à 4 heures (soit un maximum de 6 administrations par jour). Par la suite, votre médecin pourra décider avec prudence de raccourcir l'intervalle entre chaque séance de nébulisation, en fonction de votre tolérance au traitement. Si votre médecin décide d'augmenter la dose à 5 microgrammes, les nébulisations devront à nouveau être espacées de 3 à 4 heures, avant d'être éventuellement rapprochées selon votre tolérance au traitement.

Si vous sentez que l'effet de Ventavis est excessif ou insuffisant, **demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien.**

Demandez à votre médecin si une personne peut vous aider à vous familiariser avec l'utilisation du nébuliseur. Vous ne devez pas changer de nébuliseur sans avoir tout d'abord consulté votre médecin traitant.

Comment inhaler Ventavis ?

Vous devez utiliser une nouvelle ampoule de Ventavis pour chaque séance de nébulisation. Juste avant de commencer la nébulisation, ouvrez l'ampoule en verre et versez la solution dans la cuve en suivant les instructions d'utilisation fournies avec le nébuliseur.

Toute solution de Ventavis inutilisée restant dans le nébuliseur après une séance de nébulisation doit être jetée.

Se conformer aux instructions fournies avec le nébuliseur, en particulier les instructions d'hygiène et de nettoyage préconisées pour nébuliseur.

Veillez à toujours utiliser Ventavis en suivant exactement les indications de votre médecin.

- La solution pour inhalation de Ventavis 20 microgrammes/ml sera administrée à l'aide d'appareils de nébulisation prescrits par votre médecin, (le nébuliseur Breelib ou le nébuliseur I-Neb AAD).
- Le nébuliseur transforme la solution de Ventavis en un aérosol que vous devez inspirer par la bouche.
- Pour l'inhalation, vous devez utiliser un embout buccal afin que Ventavis n'entre pas en contact avec votre peau. Ne pas utiliser un masque facial pour l'inhalation de Ventavis.
- Suivez strictement les informations fournies avec l'appareil de nébulisation (nébuliseur). N'hésitez pas à consulter votre médecin ou votre pharmacien en cas de doute.
- Toute solution de Ventavis restant dans le nébuliseur après chaque séance de nébulisation doit être jetée (voir rubrique 5).

Ventilation de la pièce

N'oubliez pas de ventiler ou d'aérer la pièce dans laquelle vous venez d'inhaler votre traitement. D'autres personnes pourraient être accidentellement exposées à Ventavis à cause de l'air présent dans la pièce. En particulier, les nouveau-nés, les jeunes enfants et les femmes enceintes ne doivent pas être dans la même pièce pendant que vous faites votre traitement par Ventavis.

• **Utilisation du nébuliseur Breelib**

Versez la solution de Ventavis dans la cuve du nébuliseur immédiatement avant utilisation. Pour le remplissage, suivez les instructions d'utilisation du nébuliseur.

Nébuliseur	Médicament à utiliser	Dose d'iloprost délivrée à la sortie de l'embout buccal	Durée estimée de la nébulisation
Breelib	Ventavis 20 µg/ml en ampoule de 1 ml marquée de 2 anneaux, un jaune et un rouge	5 µg	3 minutes

• **Utilisation du nébuliseur I-Neb AAD**

1. Juste avant de commencer l'inhalation, prenez l'ampoule de Ventavis 20 microgrammes/ml identifiée par 2 anneaux, un jaune et un rouge, brisez le verre de l'ampoule, puis versez la totalité de son contenu (1 ml) dans la cuve de couleur dorée du nébuliseur.
2. La dose pré-sélectionnée délivrée par le nébuliseur I-Neb AAD est réglée par la cuve du nébuliseur et le disque de contrôle correspondant.
Pour Ventavis **20 microgrammes/ml (dose de 5 microgrammes)**, la cuve avec le **clapet de couleur doré** doit être utilisée avec le **disque de contrôle de couleur doré**.

3. Afin de vous assurer que vous administrez bien la dose prescrite, vérifiez la couleur de la cuve du nébuliseur et la couleur du disque de contrôle. Ils doivent être tous deux de la même couleur.

Etant donné que le nébuliseur I-Neb peut être utilisé pour Ventavis 10 microgrammes/ml et Ventavis 20 microgrammes/ml, le tableau ci-dessous résume les indications d'utilisation et couleur du matériel avec le nébuliseur de l'I-Neb pour chacune des concentrations de Ventavis:

Médicament	Ampoule à utiliser	Dose	Programme I-Neb AAD	
			Couleur du clapet de la cuve	Couleur du disque de contrôle
Ventavis 10 µg /ml	Ampoule de 1 ml marquée de 2 anneaux, un blanc et un jaune	2,5 µg	Rouge	Rouge
		5 µg	Violet	Violet
Ventavis 20 µg /ml	Ampoule de 1 ml marquée de 2 anneaux, un jaune et un rouge	5 µg	Doré	Doré

Pour plus de détails, consultez le mode d'emploi du nébuliseur ou adressez-vous à votre médecin.

Si vous avez utilisé plus de Ventavis que vous n'auriez dû

L'utilisation de Ventavis en quantité excessive pourrait entraîner des étourdissements, des maux de tête, des bouffées vasomotrices (rougeurs du visage), des nausées (envie de vomir), des douleurs dans la mâchoire ou le dos.

Vous pourriez également présenter une diminution ou une augmentation de la tension artérielle, une bradycardie (diminution de la fréquence cardiaque), une tachycardie (augmentation de la fréquence cardiaque), des vomissements, une diarrhée ou des douleurs dans les membres.

Si l'un de ces effets survient alors que vous avez utilisé plus de Ventavis que vous n'auriez dû, vous devez:

- arrêter la séance d'inhalation
- appeler votre médecin

Votre médecin surveillera votre état de santé et traitera les éventuels symptômes de ce surdosage.

Il n'existe pas d'antidote spécifique.

Si vous oubliez d'utiliser Ventavis

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre. Demandez à votre médecin ce qu'il faut faire.

Si vous arrêtez d'utiliser Ventavis

Si vous arrêtez ou souhaitez arrêter le traitement, discutez-en d'abord avec votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Les **effets indésirables graves** suivants peuvent survenir. Dans ce cas, parlez-en immédiatement à votre médecin :

Très fréquent (peuvent survenir chez plus d'une personne sur 10) :

- Des saignements (principalement des saignements de nez (épistaxis) et des crachats de sang (hémoptysies) peuvent se produire de manière très fréquente, en particulier si vous prenez également des médicaments fluidifiant le sang (anticoagulants). Le risque de saignement peut être augmenté chez les patients recevant simultanément un traitement par des inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire ou des anticoagulants (voir aussi la rubrique 2). De très rares cas de saignements dans le cerveau (hémorragies cérébrales et intracrâniennes) d'issue fatale ont été signalés.

Fréquent (peuvent survenir chez 1 personne sur 10 au maximum) :

- La perte de connaissance (syncope) est un symptôme de la maladie même mais elle peut aussi se produire durant le traitement par Ventavis (voir également rubrique 2 « Avertissements et précautions », pour des conseils sur ce que vous pouvez faire pour éviter cela).
- Pression sanguine basse (hypotension)

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :

- Bronchospasme (constriction soudaine des muscles des parois des bronches) et sifflements respiratoires (voir également rubrique 2 « Avertissements et précautions »)

Vous trouverez ci-dessous une liste des autres éventuels effets indésirables, classés par fréquence de survenue :

Très fréquent : peuvent survenir chez plus d'une personne sur 10

- dilatation des vaisseaux sanguins (vasodilatation). Les symptômes possibles sont les rougeurs de la face ou les bouffées vasomotrices
- sensation de gêne/douleur thoracique
- toux
- maux de tête
- nausées
- douleur dans les mâchoires/spasme des muscles des mâchoires (trismus)
- gonflement des membres (œdème périphérique)

Fréquent : peuvent survenir chez 1 personne sur 10 au maximum

- difficultés à respirer (dyspnée)
- sensations de vertige
- vomissements
- diarrhée
- douleur à la déglutition (irritation pharyngo-laryngée)
- irritation de la gorge
- irritation de la bouche et de la langue, incluant des douleurs
- éruption cutanée (rash)
- battements de cœur accélérés (tachycardie)
- perception des battements du cœur accélérés ou forts (palpitations)

Fréquence indéterminée : la fréquence de survenue ne peut être estimée sur la base des données disponibles

- diminution du nombre de plaquettes sanguines (thrombopénie)
- hypersensibilité (allergie)
- altération du goût (dysgueusie)

Autres effets indésirables éventuels

- Le gonflement, principalement des chevilles et des jambes, dû à une rétention d'eau dans les tissus (œdème périphérique) est un symptôme très fréquent de la maladie même mais il peut aussi se produire durant le traitement avec Ventavis.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en Annexe V**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Ventavis

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et l'ampoule. Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Toute solution de Ventavis restant dans le nébuliseur après chaque séance de nébulisation doit être jetée.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Ventavis

- La **substance active** est l'iloprost.
1 ml de solution contient 20 microgrammes d'iloprost (sous forme d'iloprost trométamol).
Chaque ampoule de 1 ml contient 20 microgrammes d'iloprost.
- **Les autres composants** sont les suivants : trométamol, éthanol, chlorure de sodium, acide chlorhydrique pour ajustement du pH et eau pour préparations injectables.

Comment se présente Ventavis et contenu de l'emballage extérieur

Ventavis est une solution transparente et incolore à légèrement jaunâtre pour inhalation par nébuliseur à utiliser avec le nébuliseur Breelib ou I-Neb.

Ventavis 20 microgrammes/ml est fourni dans des ampoules incolores contenant 1 ml de solution pour inhalation par nébuliseur.

Ventavis 20 microgrammes/ml est disponible dans les présentations suivantes :

- en boîte de 30 ou 42 ampoules à utiliser avec les nébuliseurs Breelib et I-Neb.
- en conditionnement multiple de 168 (4 × 42) ampoules à utiliser avec les nébuliseurs Breelib et I-Neb.
- en conditionnement multiple contenant 168 (4 × 42) ampoules fournies avec le kit de consommables Breelib (contenant 1 embout buccal et 1 cuve).

Les ampoules contenant 1 ml sont identifiées par deux anneaux, un jaune et un rouge.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Bayer AG
51368 Leverkusen
Allemagne

Fabricant

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België / Belgique / Belgien

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

България

Байер България ЕООД
Тел: +359 02-424 72 80

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Bayer OÜ
Tel: +372 655 8565

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE
Τηλ: +30 210 61 87 500

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Bayer Limited
Tel: +353 1 2999313

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

NOVAGEM Limited
Τηλ: +357 22 48 38 58

Latvija

SIA Bayer
Tel: +371 67 84 55 63

Lietuva

UAB Bayer
Tel. +37 05 23 36 868

Luxembourg / Luxemburg

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

Magyarország

Bayer Hungária KFT
Tel.:+36 14 87-41 00

Malta

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

Nederland

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

Norge

Bayer AS
Tlf. +47 23 13 05 00

Österreich

Bayer Austria Ges. m. b. H.
Tel: +43-(0)1-711 46-0

Polska

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

Portugal

Bayer Portugal, Lda.
Tel: +351 21 416 42 00

România

SC Bayer SRL
Tel: +40 21 529 59 00

Slovenija

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

Slovenská republika

Bayer, spol. s r.o.
Tel: +421 2 59 21 31 11

Suomi/Finland

Bayer Oy
Puh/Tel: +358 20 785 21

Sverige

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

United Kingdom

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu> Il existe aussi des liens vers d'autres sites concernant les maladies rares et leur traitement.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé

Instructions pour l'utilisation et la manipulation

Les patients stabilisés avec un type de nébuliseur ne doivent pas en changer sans surveillance médicale étroite car les caractéristiques physiques de l'aérosol délivré par les différents nébuliseurs sont légèrement différentes et que la solution peut être délivrée plus rapidement (voir rubrique 5.2 du Résumé des caractéristiques du produit).

Pour éviter toute exposition accidentelle dans l'air ambiant, il est recommandé de bien aérer la pièce dans laquelle la séance de nébulisation est réalisée.

• Utilisation du nébuliseur Breelib

Lors de l'utilisation du nébuliseur Breelib, les instructions d'utilisation fournies avec le nébuliseur doivent être suivies.

Remplir la cuve de Ventavis immédiatement avant utilisation.

Nébuliseur	Médicament à utiliser	Dose d'iloprost délivrée à la sortie de l'embout buccal	Durée estimée de la nébulisation
Breelib	Ventavis 20 µg/ml en ampoule de 1 ml marquée de 2 anneaux, un jaune et un rouge	5 µg	3 minutes

• Utilisation du nébuliseur I-Neb AAD

Le système I-Neb AAD est un nébuliseur portable manuel à tamis vibrant (« *Vibrating Mesh Technology* »). Des ultrasons génèrent un aérosol en entraînant la solution à travers le tamis libérant un aérosol. Ce nébuliseur détermine en adéquation avec la fréquence respiratoire du patient, la durée requise pour qu'une dose pré-spécifiée de 5 microgrammes de la solution d'iloprost pour inhalation par nébuliseur Ventavis 20 microgrammes/ml soit délivrée (ampoule de 1 ml marquée de 2 anneaux, un jaune et un rouge).

Le nébuliseur délivre 5 microgrammes d'iloprost à la sortie de l'embout buccal. Le diamètre médian aérodynamique massique (MMAD) de l'aérosol d'iloprost délivré est compris entre 1 et 5 micromètres.

Lors de l'utilisation du système I-Neb AAD, il convient de respecter les instructions ci-après. La dose délivrée par le système I-Neb AAD est régulée par la cuve du nébuliseur et le disque de contrôle correspondant. Chaque cuve est associée à un disque de contrôle selon un code couleur.

Le contenu d'une ampoule de 1 ml de Ventavis 20 microgrammes/ml, identifiée par un code couleur consistant en deux anneaux, un jaune et un rouge, est versé dans la cuve appropriée du nébuliseur I-Neb AAD, la cuve avec le **clapet doré qui est associée au disque de contrôle doré**, immédiatement avant chaque séance de nébulisation avec le I-Neb AAD.

Étant donné que le système I-Neb AAD peut être utilisé à la fois pour Ventavis 10 microgrammes/ml et Ventavis 20 microgrammes/ml, le tableau ci-dessous résume les indications d'utilisation du système pour les 2 concentrations de Ventavis :

Médicament	Ampoule à utiliser	Dose	Programme I-Neb AAD	
			Clapet de la cuve	Disque de contrôle
Ventavis 10 µg /ml	Ampoule de 1 ml marquée de 2 anneaux, un blanc et un jaune	2,5 µg	Rouge	Rouge
		5 µg	Violet	Violet
Ventavis 20 µg /ml	Ampoule de 1 ml marquée de 2 anneaux, un jaune et un rouge	5 µg	Doré	Doré

L'efficacité et la tolérance de l'iloprost inhalé n'ont pas été établies avec d'autres types de nébuliseurs, offrant des caractéristiques de nébulisation différentes.