

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENTAVIS SOLUCIÓN PARA INHALACIÓN POR NEBULIZADOR 20 mcg/1 mL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ventavis 20 microgramos/mL solución para **inhalación por** nebulizador

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**Ventavis 20 microgramos/mL:**

1 mL de solución para **inhalación por** nebulizador contiene 20 microgramos de iloprost (como iloprost trometamol).

Una ampolla de 1 mL de solución para **inhalación por** nebulizador contiene 20 microgramos de iloprost (como iloprost trometamol).¹

Excipientes:

Cada mL contiene 3.54 mg (equivalente a 0.154 mmol) de sodio y 1.50 mg de etanol (véase el "[Apéndice 1](#)").²

Para consultar la lista completa de excipientes, véase la sección "[Lista de excipientes](#)".

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para inhalación por nebulizador

4. DATOS CLÍNICOS**4.1 Indicación(es)**³

Tratamiento de pacientes **adultos** con hipertensión pulmonar primaria, clase funcional III de la NYHA, para mejorar la capacidad para realizar ejercicio físico y los síntomas.

4.2 Posología y método de administración**4.2.1 Método de administración****Ventavis 20 microgramos/mL:**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**VENTAVIS SOLUCIÓN PARA INHALACIÓN POR NEBULIZADOR 20 mcg/1 mL**

La solución para **inhalación por** nebulizador de Ventavis 20 microgramos/mL lista para usar se deberá inhalar utilizando el dispositivo de liberación de medicamento pulmonar I-Neb con sistema AAD ⁴

Para obtener mayor información consulte la sección "[Instrucciones de uso/manejo](#)".

La terapia previa debe ajustarse a las necesidades individuales (véase la sección "[Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción](#)").⁵ Posología

Sólo se podría considerar el cambio a Ventavis 20 microgramos/ml en los pacientes que se mantienen con la dosis de 5 microgramos y que han experimentado, de forma repetida, tiempos de inhalación prolongados con Ventavis 10 microgramos/ml, que podrían dar lugar a una inhalación incompleta.

Si se realiza el cambio de Ventavis 10 microgramos/ml a Ventavis 20 microgramos/ml, es necesaria una estrecha supervisión del médico a cargo del tratamiento, para controlar la tolerancia aguda en relación a la rápida tasa de administración de iloprost con el doble de concentración.

Este nebulizador controla el patrón respiratorio para determinar el tiempo de inhalación requerido para administrar la dosis preestablecida de 5 microgramos de iloprost. Para dosis de 5 microgramos de Ventavis 20 microgramos/ml, se usa la cámara de medicación con el pestillo dorado junto al disco de control dorado.

En cada sesión de inhalación con el I-Neb AAD, se transferirá el contenido de una ampolla de 1 ml de Ventavis 20 microgramos/ml con dos anillos de color (amarillo-rojo) a la cámara de medicación inmediatamente antes del uso.

<u>Medicamento</u>	<u>Ampolla anillos de color</u>	<u>Dosis</u>	<u>I-Neb</u>	
			<u>Pestillo de la cámara de medicación</u>	<u>Disco de control</u>
<u>Ventavis 20 µg/ml</u>	<u>Ampolla de 1 ml anillo amarilla-roja</u>	<u>5 µg</u>	<u>dorado</u>	<u>dorado</u>

Instrucciones generales de uso con un nebulizador adecuado

Al inicio del tratamiento con Ventavis 10 microgramos/mL, la primera dosis inhalada debe ser 2.5 microgramos de iloprost (suministrado en la boquilla). Si se tolera bien, la dosis debe aumentarse a 5.0 microgramos y mantenerse en esa cantidad. En caso de una mala tolerabilidad a la dosis de 5.0 microgramos, se debe reducir la dosis a 2.5 microgramos.^{6,7,8}

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**VENTAVIS SOLUCIÓN PARA INHALACIÓN POR NEBULIZADOR 20 mcg/1 mL**

La dosis por sesión de inhalación debe administrarse de 6 a 9 veces por día, según la necesidad individual y la tolerabilidad.⁹

Dependiendo de la dosis deseada en la boquilla y en el nebulizador, la duración de una sesión de inhalación es de aproximadamente 4 a 10 minutos.^{10 11 12}

Duración del tratamiento

La duración del tratamiento depende de la situación clínica y se deja al criterio del médico. Si el paciente empeora con este tratamiento, se debe considerar la administración de prostaciclina intravenosa.

4.2.2 Información adicional sobre poblaciones especiales**4.2.2.1 Niños y adolescentes**

La experiencia en niños y adolescentes (pacientes menores de 18 años de edad) es limitada.^{13 14 15 16 17 18}

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Ventavis en niños menores de 18 años. No se dispone de datos de ensayos clínicos controlados.

Pacientes con insuficiencia hepática

La eliminación de iloprost está reducida en los pacientes con disfunción hepática (véase la sección "[Propiedades farmacocinéticas](#)").

Para evitar la acumulación no deseada a lo largo del día, hay que tener una precaución especial con estos pacientes durante el ajuste inicial de la dosis. Al principio deben administrarse dosis de 2.5 microgramos con intervalos de dosificación de 3-4 horas (lo que corresponde a la administración de un máximo de 6 veces al día). Posteriormente, los intervalos de dosificación pueden acortarse con precaución en función de la tolerabilidad individual. Si está indicado un aumento adicional de la dosis hasta 5.0 microgramos, al principio se establecerán de nuevo intervalos de dosificación de 3-4 horas y se acortarán de acuerdo con la tolerabilidad individual. Es improbable que se produzca acumulación de iloprost después de varios días de tratamiento a causa de la interrupción nocturna de la administración del medicamento.¹⁹

4.2.2.2 Pacientes con insuficiencia renal

No es necesario adaptar la dosis en pacientes que presentan un aclaramiento de creatinina > 30 mL/min (determinado a partir de la creatinina sérica mediante la fórmula de Cockcroft y Gault). No se investigó en pacientes que presentan un aclaramiento de creatinina ≤ 30 mL/min en los estudios clínicos de Ventavis. Basado en los datos con iloprost administrado por vía intravenosa, la eliminación está disminuida en los pacientes con insuficiencia renal que requieren diálisis. Para consultar las recomendaciones sobre la dosificación, véase la sección '[Pacientes con insuficiencia hepática](#)',^{20 21}

4.3 Contraindicaciones^{22 23 24 25}

- Embarazo y lactancia.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**VENTAVIS SOLUCIÓN PARA INHALACIÓN POR NEBULIZADOR 20 mcg/1 mL**

- Condiciones en las que los efectos de Ventavis en las plaquetas puedan aumentar el riesgo de hemorragia (p. ej. úlceras pépticas activas, traumatismos, hemorragia intracraneal)
- Cardiopatía coronaria severa o angina inestable
- Infarto de miocardio en los últimos seis meses
- Insuficiencia cardíaca descompensada sin supervisión médica estricta
- Arritmias severas
- Sospecha de congestión pulmonar
- Eventos cerebrovasculares [p. ej., accidente isquémico transitorio, accidente cerebro vascular] en los 3 meses anteriores
- Hipertensión pulmonar debida a enfermedad venosa oclusiva
- Valvulopatías congénitas o adquiridas con alteraciones clínicamente significativas de la función miocárdica no relacionadas con la hipertensión pulmonar
- Hipersensibilidad a iloprost o a cualquiera de los excipientes

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo²⁶

No se recomienda el uso de Ventavis en pacientes con hipertensión pulmonar inestable, con insuficiencia cardíaca derecha avanzada. Se debe considerar el cambio a otro tratamiento farmacológico en caso de deterioro o empeoramiento de la insuficiencia cardíaca derecha.

Es preciso que la solución para nebulizador Ventavis no entre en contacto con la piel y los ojos; debe evitarse la ingestión oral de la solución Ventavis. Durante las sesiones de nebulización, debe evitarse el empleo de mascarilla facial y utilizar solo una boquilla.

Riesgo de síncope

Los médicos deben ser alertados respecto a las enfermedades o medicamentos concomitantes que puedan aumentar el riesgo de síncope (véase la sección '[Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción](#)').²⁷

El síncope también es un síntoma frecuente de la enfermedad misma. Los pacientes que han experimentado síncope asociado con hipertensión pulmonar deben evitar cualquier presión inusual, por ejemplo, durante el ejercicio físico. Antes del ejercicio físico, sería recomendable inhalar. El efecto vasodilatador pulmonar de iloprost inhalado es de corta duración (entre una y dos horas). El incremento en la frecuencia de los síncope puede reflejar brechas terapéuticas y/o el deterioro de la enfermedad. Debe tenerse en cuenta la necesidad de adaptar y/o cambiar la terapia (véase la sección '[Eventos adversos](#)').²⁸

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**VENTAVIS SOLUCIÓN PARA INHALACIÓN POR NEBULIZADOR 20 mcg/1 mL****Hipotensión**

Se deberá controlar la presión arterial al inicio del tratamiento con Ventavis. En los pacientes con hipotensión o hipotensión postural, o aquellos que están en tratamiento con medicamentos que se conoce pueden disminuir la presión arterial, se deberá emplear con precaución para evitar una hipotensión aún mayor. No se debe instaurar Ventavis en pacientes con una presión arterial sistólica inferior a 85 mmHg. Los médicos deben prestar atención a la presencia de situaciones o medicamentos concomitantes que puedan aumentar el riesgo de hipotensión y síncope

Broncoespasmo

La inhalación de Ventavis puede conllevar el riesgo de inducir broncoespasmo, especialmente en pacientes con hiperreactividad bronquial (véase la sección '[Eventos adversos](#)'). No se ha establecido el beneficio de Ventavis en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y asma grave concomitantes.²⁹ Es preciso monitorizar cuidadosamente a los pacientes que presentan infecciones pulmonares agudas, EPOC y asma grave.

Hipertensión venosa pulmonar

Ventavis no debe usarse como primera opción terapéutica en hipertensión pulmonar tromboembólica si es factible la cirugía.

De aparecer signos de edema pulmonar cuando se administra iloprost inhalado a pacientes con hipertensión pulmonar, debe considerarse la posibilidad de una enfermedad venosa oclusiva pulmonar asociada. Debe interrumpirse el tratamiento.

Interrupción del tratamiento

Si se interrumpe el tratamiento con Ventavis, no se descarta formalmente el riesgo de un efecto de rebote. Se debe vigilar cuidadosamente al paciente cuando se interrumpa el tratamiento con iloprost inhalado, y se debe considerar un tratamiento alternativo en los pacientes en estado crítico.

Pacientes con insuficiencia hepática y renal

La eliminación de iloprost está reducida en los pacientes con disfunción hepática y en los que presentan insuficiencia renal que precisa diálisis como se ha demostrado por datos de iloprost administrado intravenosamente (véase la sección '[Propiedades farmacocinéticas](#)'). Se recomienda un cuidadoso ajuste inicial de la dosis con intervalos de dosificación de 3-4 horas (véase la sección '[Posología y método de administración](#)').^{30 31 32}

Embarazo y lactancia

No hay datos suficientes en relación con la administración de Ventavis a embarazadas. Por consiguiente, las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Ventavis. Si se produce un embarazo, Ventavis solo debería usarse después de una cuidadosa evaluación de los riesgos y los beneficios (véase la sección '[Embarazo y lactancia](#)').³³

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**VENTAVIS SOLUCIÓN PARA INHALACIÓN POR NEBULIZADOR 20 mcg/1 mL**

Se desconoce si iloprost o sus metabolitos se excretan en la leche humana. Por lo tanto, las mujeres no deben amamantar a sus hijos durante el tratamiento con Ventavis (véase la sección '[Embarazo y lactancia](#)').³⁴

Niveles de glucemia

El tratamiento oral prolongado con clatrato de iloprost en perros durante un período máximo de un año se asoció con niveles de glucemia en ayunas ligeramente elevados. No se puede excluir que esto sea también relevante en el ser humano con el tratamiento prolongado con Ventavis.

Exposición accidental a Ventavis

Para reducir al mínimo la exposición accidental, se recomienda utilizar Ventavis con nebulizadores dotados de sistemas activados por la inhalación (I-Neb) y mantener la habitación bien ventilada. Los recién nacidos, lactantes y embarazadas no deben ser expuestos a Ventavis en el aire ambiental.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Iloprost puede aumentar el efecto antihipertensivo de los agentes vasodilatadores y antihipertensivos (véase la sección '[Advertencias y precauciones especiales de empleo](#)').^{35 36 37 38 39} Se recomienda precaución en caso de coadministración de Ventavis con agentes vasodilatadores o antihipertensivos debido a que podría ser necesario un ajuste de la dosis.^{40 41}

Debido a que iloprost inhibe la función plaquetaria⁴², su uso con anticoagulantes (como heparina, anticoagulantes tipo cumarina) u otros inhibidores de la agregación plaquetaria (como ácido acetilsalicílico, antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores no selectivos de la fosfodiesterasa [como teofilina, pentoxifilina, dipiridamol, trapidil o ibudilast], inhibidores selectivos de la fosfodiesterasa 3 [PDE3] [como amrinona, enoximona, milrinona, cilostazol, anagrelida] y nitro vasodilatadores) puede potenciar la inhibición plaquetaria mediada por iloprost, aumentando así el riesgo de hemorragia (véase la sección '[Eventos adversos](#)').^{43 44 45 46} Se recomienda una cuidadosa supervisión de los pacientes en tratamiento con anticoagulantes u otros inhibidores de la agregación plaquetaria según la práctica médica común.^{47 48 49}

La premedicación oral con ácido acetilsalicílico hasta 300 mg al día durante un periodo de 8 días no tuvo impacto en la farmacocinética de iloprost.⁵⁰

En un estudio con animales, se descubrió que iloprost puede provocar una reducción de la concentración plasmática en estado estacionario del activador del plasminógeno de tipo tisular (t-PA).⁵¹

Los resultados de estudios en humanos muestran que las infusiones de iloprost no afectan la farmacocinética de dosis orales múltiples de digoxina en los pacientes e iloprost no tiene ningún efecto en la farmacocinética del t-PA coadministrado.^{52 53}

En experimentos con animales, el efecto vasodilatador de iloprost es atenuado cuando los animales reciben tratamiento previo con glucocorticoides, mientras que el efecto inhibitorio en la agregación plaquetaria se mantiene sin cambios.⁵⁴ Se desconoce la relevancia de este descubrimiento para el uso de Ventavis en seres humanos.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**VENTAVIS SOLUCIÓN PARA INHALACIÓN POR NEBULIZADOR 20 mcg/1 mL**

Aunque no se han realizado estudios clínicos, estudios *in vitro* que investigan el potencial inhibitorio de iloprost sobre la actividad de las enzimas del citocromo P450 han revelado que no se debe esperar ninguna inhibición relevante del metabolismo del medicamento a través de estas enzimas debida al iloprost.⁵⁵

4.6 Embarazo y lactancia**Embarazo**

Las mujeres con hipertensión pulmonar (HP) deben evitar el embarazo ya que puede provocar una exacerbación potencialmente mortal de la enfermedad.

No hay datos suficientes en relación con la administración de Ventavis a embarazadas. En estudios en ratas con administración intravenosa continua de iloprost se han demostrado anomalías digitales en algunos fetos/crías independientemente de la dosis. Estos efectos no se consideran teratógenos pero es muy probable que estén relacionados con un retraso del crecimiento inducido por iloprost debido a alteraciones hemodinámicas en la unidad fetoplacentaria y no se han observado en otras especies (véase la sección '[Datos preclínicos sobre seguridad](#)'). Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos.

Por tanto, las mujeres en edad fértil deben emplear métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Ventavis. Si se produce un embarazo, Ventavis solo debería usarse después de una cuidadosa evaluación de los riesgos y los beneficios (véase la sección '[Advertencias y precauciones especiales de empleo](#)').⁵⁶

Lactancia

Se desconoce si iloprost o sus metabolitos se excretan en la leche humana. Datos de estudios no clínicos han demostrado que iloprost y/o sus metabolitos se excretan en la leche en una proporción baja (menos del 1% de la dosis de iloprost administrada por vía intravenosa). Por lo tanto, las mujeres no deben amamantar a sus hijos durante el tratamiento con Ventavis (véase la sección '[Advertencias y precauciones especiales de empleo](#)' y la sección '[Datos preclínicos sobre seguridad](#)').⁵⁷

4.7 Efectos sobre la capacidad de conducir o usar máquinas

Es preciso tener cuidado durante el inicio del tratamiento hasta que no se hayan determinado los efectos sobre la persona. En pacientes que experimenten síntomas de hipotensión como mareos, puede verse afectada gravemente la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**VENTAVIS SOLUCIÓN PARA INHALACIÓN POR NEBULIZADOR 20 mcg/1 mL****4.8 Eventos adversos** ^{58 59 60 61 62}**Resumen del perfil de seguridad** ⁶³

Además de los eventos locales que resultan de la administración de iloprost por inhalación, como tos, las reacciones adversas con iloprost están relacionadas con las propiedades farmacológicas de las prostaglandinas. Las reacciones adversas observadas con más frecuencia ($\geq 20\%$) en estudios clínicos incluyen vasodilatación, cefalea y tos. Las reacciones adversas graves fueron hipotensión, eventos hemorrágicos y broncoespasmo.

Tabla de reacciones adversas

En la tabla siguiente se presentan las reacciones adversas al medicamento observadas con Ventavis. Están clasificadas según la Clase de Sistema u Órgano (MedDRA versión 14.0). Se emplea el término más adecuado de MedDRA para describir una reacción determinada y sus sinónimos y afecciones relacionadas.

Las reacciones adversas al medicamento (ADRs) reportadas a continuación se basan en datos combinados de estudios clínicos fase II y III de 131 pacientes en tratamiento con Ventavis 10 microgramos/mL y en datos provenientes de la vigilancia de post-comercialización.

Los eventos adversos que aparecen en los estudios clínicos se clasifican según sus frecuencias. Las categorías por frecuencia se definen de acuerdo con la siguiente convención: muy frecuente: $\geq 1/10$ y frecuente: $\geq 1/100$ a $< 1/10$.

Los ADRs identificados solamente durante la vigilancia de postcomercialización, y para los que la frecuencia no pudo estimarse, se mencionan bajo “Desconocido”.

Dentro de cada uno de los grupos de frecuencias, los eventos adversos se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 1: Reacciones adversas al medicamento reportadas en pacientes tratados con Ventavis

Clase de sistema u órgano (MedDRA)	Muy frecuente ($\geq 1/10$)	Frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Desconocido
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Episodios de hemorragia* ^{§ 64}		Trombocitopenia ⁶⁵
Trastornos del sistema inmunitario			Hipersensibilidad ⁶⁶
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Mareo ⁶⁷	
Trastornos cardiacos		Taquicardia ⁶⁸ Palpitaciones ⁶⁹	
Trastornos vasculares	Vasodilatación	Hipotensión* Síncope ^{§ 70 71}	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Dolor torácico ⁷² Tos	Disnea ⁷³ Dolor faringolaríngeo ⁷⁴ Irritación de garganta ⁷⁵	Broncoespasmo* / Sibilancia ⁷⁶ Congestión nasal ⁷⁷

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENTAVIS SOLUCIÓN PARA INHALACIÓN POR NEBULIZADOR 20 mcg/1 mL

Clase de sistema u órgano (MedDRA)	Muy frecuente (≥ 1/10)	Frecuente (≥ 1/100 a < 1/10)	Desconocido
Trastornos gastrointestinales	Náusea ⁷⁸	Diarrea ⁷⁹ Vómito ⁸⁰ Irritación bucal y lingual, con dolor ^{81 82}	Disgeusia ⁸³
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción cutánea ⁸⁴	
Trastornos musculoesqueléticos, óseos y del tejido conjuntivo	Dolor en la mandíbula/trismo	Dolor de espalda ⁸⁵	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Edema periférico ^{§ 86}		

* Se han reportado casos mortales o potencialmente mortales.

§ Véase la sección '[Descripción de reacciones adversas seleccionadas](#)'

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Como es de esperar en los pacientes con hipertensión pulmonar, los síncope fueron frecuentes y no difirieron significativamente entre los grupos de tratamiento en cuanto a la frecuencia. (Véase la sección '[Advertencias y precauciones especiales de empleo](#)').

Los eventos hemorrágicos (principalmente epistaxis y hemoptisis), como era de esperar, fueron muy frecuentes en esta población de pacientes con una alta proporción de pacientes que también tomaban anticoagulantes. Es probable que el riesgo de hemorragia aumente en pacientes que reciben inhibidores de la agregación plaquetaria o anticoagulantes de manera concomitante (véase la sección '[Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción](#)'). Se han reportado casos fatales de hemorragia cerebral e intracraneal.^{87 88}

En estudios clínicos, se ha reportado edema periférico en el 12.2% de los pacientes tratados con iloprost y en el 16.2% de los pacientes tratados con placebo. El edema periférico es un síntoma muy común de la enfermedad en sí, pero también puede estar relacionado con la terapia.^{89 90}

4.9 Sobredosis⁹¹

Síntomas

No se han reportado casos de sobredosis. En caso de una sobredosis, es posible anticipar una reacción hipotensora, así como cefalea, enrojecimiento, náuseas, vómitos y diarrea.^{92 93 94 95 96 97 98 99 100 101 102 103}

^{104 105} Es posible observar un incremento de la presión arterial, bradicardia o taquicardia y dolor de extremidades o espalda.

Terapia

No se conoce un antídoto específico.

Se recomienda la interrupción de la administración de iloprost, así como supervisión y tratamiento sintomático.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENTAVIS SOLUCIÓN PARA INHALACIÓN POR NEBULIZADOR 20 mcg/1 mL

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inhibidores de la agregación plaquetaria, excluyendo la heparina

Código ATC: B01A C11

Iloprost, el principio activo de Ventavis, es un análogo sintético de la prostaciclina. Se han observado los siguientes efectos farmacológicos:

- Inhibición de la agregación plaquetaria^{106 107 108 109 110 111}, adhesión plaquetaria¹¹² y reacción de liberación^{113 114 115 116}
- Dilatación de las arteriolas y vénulas^{117 118 119 120 121}
- Incremento de la densidad capilar y reducción del aumento de la permeabilidad vascular causados por mediadores, como la serotonina y la histamina en la microcirculación^{122 123}
- Estimulación del potencial fibrinolítico endógeno¹²⁴
- Efectos antiinflamatorios, como la inhibición de la adhesión leucocitaria, después de una lesión endotelial^{125 126} y de una acumulación de leucocitos en tejido lesionado y liberación reducida del factor de necrosis tumoral.^{127 128 129}

Los efectos farmacológicos después de la inhalación de Ventavis son:

Ocurrió una vasodilatación directa del lecho arterial pulmonar con una mejoría significativa consiguiente de la presión arterial pulmonar, de la resistencia vascular pulmonar, del gasto cardiaco y de la saturación venosa mixta de oxígeno.

Los efectos de resistencia vascular sistémica y presión arterial sistémica fueron menores.¹³⁰

En un estudio pequeño, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (el estudio STEP), 34 pacientes tratados con 125 mg de bosentán dos veces al día durante al menos 16 semanas toleraron la adición de iloprost inhalado (hasta 5 microgramos de 6 a 9 veces al día en horas de vigilia). La dosis media diaria inhalada fue de 27 microgramos y el número medio de inhalaciones al día fue de 5.6. Las tendencias de seguridad en pacientes que recibieron bosentán e iloprost concomitantes fueron consistentes con las observadas en la experiencia mayor del estudio fase 3 en pacientes que recibieron sólo iloprost.¹³¹

5.2 Propiedades farmacocinéticas

5.2.1 Absorción

Ventavis 20 microgramos/mL:

Se estudió la farmacocinética bajo las condiciones particulares del estudio de tiempo de inhalación ampliado en un estudio aleatorizado y cruzado con 19 hombres adultos sanos después de la inhalación de Ventavis 10 y Ventavis 20 (5 mcg de iloprost) usando el nebulizador I-Neb. Se observaron

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**VENTAVIS SOLUCIÓN PARA INHALACIÓN POR NEBULIZADOR 20 mcg/1 mL**

exposiciones sistémicas comparables (ABC (0-t_{último})) y niveles séricos máximos aproximadamente 30% mayores (C_{máx}) después de la inhalación de Ventavis 20, en comparación con Ventavis 10, lo cual coincide con el menor tiempo de inhalación observado con Ventavis 20.¹³²

La farmacocinética de iloprost se investigó en un estudio cruzado aleatorizado con 27 pacientes después de la inhalación de 2.5 o 5 microgramos de iloprost utilizando el nebulizador Fox Bavent o el inhalador I- Neb. Tras la inhalación de estas dosis con el nebulizador Fox Bavent, las concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) y la exposición sistémica (ABC (0 - t_{último})) aumentaron proporcional a la dosis.

La C_{max} y el ABC (0 - t_{último}) después de la inhalación de 5 microgramos de iloprost administrados como Ventavis 20 usando el nebulizador Fox-Bavent fueron de 77% y 42%, respectivamente, superiores en comparación con la inhalación de la misma dosis usando Ventavis 10 y el nebulizador I- Neb. Sin embargo, la C_{max} y el ABC (0 - t_{último}) de iloprost después de la inhalación con el nebulizador Fox-Bavent estuvieron en el rango de los valores observados con Ventavis 10 utilizando otros inhaladores en diferentes estudios.¹³³

5.2.2 Distribución

No se realizaron estudios después de la inhalación.

Después de la infusión intravenosa, el volumen aparente en estado estacionario de distribución fue de 0.6 a 0.8 L/kg en sujetos sanos.¹³⁴ La unión total a proteínas plasmáticas de iloprost es independiente de la concentración en el rango de 30 a 3000 picogramos/mL y en cantidades de aproximadamente 60%, de las cuales el 75% se debe a la unión a albúmina.¹³⁵

5.2.3 Metabolismo

No se realizaron estudios para investigar el metabolismo de iloprost después de la inhalación de Ventavis.

Sin embargo, estudios *in vitro* sugieren que el metabolismo de iloprost en los pulmones es similar después de la administración intravenosa o de la inhalación¹³⁶.

Después de la administración intravenosa, el iloprost se metaboliza ampliamente por oxidación β de la cadena lateral carboxílica. No se elimina ninguna sustancia inalterada. El metabolito principal es tetranor-iloprost, que se encuentra en la orina en forma libre y en forma conjugada.¹³⁷ El metabolito tetranor-iloprost es farmacológicamente inactivo, como se ha demostrado en experimentos con animales.^{138 139}

Estudios *in vitro* revelaron que el metabolismo dependiente del citocromo P450 desempeña un papel menor en la biotransformación de iloprost.¹⁴⁰

5.2.4 Eliminación

No se realizaron estudios después de la inhalación.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VENTAVIS SOLUCIÓN PARA INHALACIÓN POR NEBULIZADOR 20 mcg/1 mL

En personas con función hepática y renal normales, la disposición de iloprost tras la infusión intravenosa se caracterizó, en la mayoría de los casos, por un perfil bifásico con promedio de vida media de 3 a 5 minutos y de 15 a 30 minutos. La depuración total de iloprost es aproximadamente de 20 mL/kg/min., lo que indica la contribución extrahepática al metabolismo de iloprost.^{141 142}

Se realizó un estudio de equilibrio de masas usando ³H-iloprost en sujetos sanos. Tras la infusión intravenosa, la recuperación de la radiactividad total es del 81% y las recuperaciones respectivas en orina y heces son del 68% y del 12%. Los metabolitos son eliminados del plasma y de la orina en 2 fases, para los que calcularon vidas medias de alrededor de 2 y 5 horas (plasma) y de 2 y 18 horas (orina).¹⁴³

5.2.5 Características en grupos específicos de pacientes

5.2.5.1 Insuficiencia renal

En un estudio con infusión intravenosa de iloprost, los pacientes con insuficiencia renal terminal en tratamiento de diálisis intermitente mostraron tener un aclaramiento significativamente menor (Depuración media = 5 ± 2 mL/minuto/kg) a la observada en pacientes con insuficiencia renal no sometidos a tratamiento de diálisis intermitente (Aclaramiento medio 18 ± 2 mL/minuto/kg).^{144 145}

5.2.5.2 Insuficiencia hepática

Debido a que iloprost se metaboliza ampliamente en el hígado, las concentraciones plasmáticas del principio activo están influenciadas por cambios en la función hepática. En un estudio intravenoso se obtuvieron los resultados de 8 pacientes con cirrosis hepática. Se estimó que el aclaramiento medio de iloprost era de 10 mL/minuto/kg.

5.2.5.3 Edad y sexo¹⁴⁶

El sexo no tiene relevancia clínica para la farmacocinética de iloprost.^{147 148}

La farmacocinética en pacientes de edad avanzada no ha sido investigada.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos no clínicos no revelaron riesgo especial para el ser humano basado en los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad con dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinógeno. Se observaron efectos en estudios no clínicos sólo con exposiciones consideradas suficientemente en exceso de la exposición humana máxima, lo que indica poca relevancia para el uso clínico.¹⁴⁹

5.3.1 Toxicidad sistémica

En estudios de toxicidad aguda, las dosis intravenosas^{150 151 152 153 154 155} y orales^{156 157} únicas de iloprost causaron síntomas graves de intoxicación o muerte (IV) en dosis de aproximadamente dos órdenes de magnitud por encima de la dosis terapéutica intravenosa. Considerando la gran potencia farmacológica de iloprost y las dosis absolutas requeridas para fines terapéuticos, los resultados obtenidos en los

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**VENTAVIS SOLUCIÓN PARA INHALACIÓN POR NEBULIZADOR 20 mcg/1 mL**

estudios de toxicidad aguda no indican un riesgo de eventos adversos agudos en seres humanos. Como cabe esperar con una prostaciclina, iloprost produjo efectos hemodinámicos (vasodilatación, enrojecimiento de la piel, hipotensión, inhibición de la función plaquetaria, disnea) y signos generales de intoxicación como apatía, alteraciones de la marcha y cambios posturales.

En estudios de toxicidad sistémica con infusión i.v. repetida (continua), se detectó una ligera reducción de la presión arterial en dosis superiores a 14 ng/kg/min. y se observaron eventos adversos graves (hipotensión, alteración de la función respiratoria) sólo después de dosis extremadamente altas.^{158 159 160 161}

La infusión i.v./s. c. continua de iloprost hasta por 26 semanas en roedores¹⁶² y no roedores¹⁶³ en niveles de dosis que superaron la exposición sistémica terapéutica humana entre 14 y 47 veces (con base en los niveles plasmáticos) no causaron ninguna toxicidad en órganos. Se observaron tan sólo efectos farmacológicos previsibles como hipotensión, enrojecimiento de la piel, disnea y aumento de la motilidad intestinal.

En un estudio de inhalación crónica en ratas durante 26 semanas, la dosis más alta alcanzable de 48.7 microgramos/kg/día se identificó como 'nivel sin efecto adverso observado' (NOAEL)^{164 165 166}. Las exposiciones sistémicas superaron las exposiciones terapéuticas humanas después de la inhalación por factores de más de 10 (Cmax , ABC acumulativo).^{167 168}

5.3.2 Potencial genotóxico, tumorigenicidad

En estudios *in vitro* e *in vivo* para efectos genotóxicos no se ha producido ninguna evidencia de un potencial mutagénico^{169 170 171 172 173 174}

No se observó ningún potencial tumorigénico de iloprost en estudios de tumorigenicidad en ratas¹⁷⁵ y ratones^{176 177 178}.

5.3.3 Toxicología en la reproducción

En estudios de embrio- y fetotoxicidad en ratas, la administración intravenosa continua de iloprost resultó en anomalías de falanges únicas en las garras en algunos fetos/crías sin dependencia de la dosis.^{179 180}

Estas alteraciones no se consideran efectos teratógenos, sino que es más probable que estén relacionadas con un retraso del crecimiento inducido por iloprost en la organogénesis tardía, debido a alteraciones hemodinámicas en la unidad fetoplacentaria. No se observó ninguna perturbación en el desarrollo postnatal ni reproductivo en la descendencia que se crió, lo que indica que el retraso observado en ratas se compensó durante el desarrollo postnatal.^{181 182} En estudios comparables de embriotoxicidad en conejos¹⁸³ y en monos¹⁸⁴ no se observaron estas anomalías digitales ni otras anomalías estructurales en general, incluso después de niveles de dosis considerablemente mayores que superaron la dosis humana en múltiples veces.¹⁸⁵

En ratas, se observó un pasaje de niveles bajos de iloprost y/o sus metabolitos en la leche (menos del 1% de la dosis de iloprost administrada por vía intravenosa).^{186 187} No se observó ninguna perturbación del desempeño del desarrollo y reproductivo postnatal en animales expuestos durante la lactancia.^{188 189}

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**VENTAVIS SOLUCIÓN PARA INHALACIÓN POR NEBULIZADOR 20 mcg/1 mL****5.3.4 Tolerancia local, sensibilización por contacto y potencial antigénico**

En estudios de inhalación en ratas, la administración de una formulación de iloprost con una concentración de 20 microgramos/mL hasta por 26 semanas no causó alguna irritación local en las vías respiratorias superiores e inferiores.¹⁹⁰

Un estudio de sensibilización cutánea (prueba de maximización¹⁹¹) y de antigenicidad en cobayas¹⁹² no mostró ningún potencial sensibilizante.

DATOS FARMACÉUTICOS**5.4 Lista de excipientes****Según lo autorizado en el registro sanitario****5.5 Incompatibilidades**

Debido a la falta de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos.

5.6 Periodo de validez

De acuerdo a lo autorizado en el registro sanitario del producto.

5.7 Precauciones especiales de almacenamiento

De acuerdo a lo autorizado en el registro sanitario del producto.

Almacenado a no más de 30°C.**5.8 Naturaleza y contenido del envase**

Ampollas de vidrio transparente de tipo I, contienen solución para nebulizador.

5.9 Instrucciones de uso/manejo

En cada sesión de inhalación es preciso utilizar una nueva ampolla de Ventavis. El contenido de la ampolla debe transferirse completamente a la cámara del nebulizador inmediatamente antes de su uso.

La solución no usada en el nebulizador en una sesión de inhalación debe desecharse. Además, deben seguirse cuidadosamente las instrucciones de higiene y limpieza de los nebulizadores proporcionadas por los fabricantes del dispositivo.¹⁹³

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENTAVIS SOLUCIÓN PARA INHALACIÓN POR NEBULIZADOR 20 mcg/1 mL

Uso con nebulizadores¹⁹⁴**Ventavis 20 microgramos/mL:**

La solución para nebulizador Ventavis 20 microgramos/mL debe inhalarse con el dispositivo de liberación de medicamento pulmonar I-Neb con sistema AAD¹⁹⁵.

El nebulizador suministra 5 microgramos de iloprost a la boquilla. El Diámetro Medio de Masa Aerodinámico (MMAD) del aerosol oscila entre 1 y 5 micrómetros.

Ventavis 20 microgramos/mL:

Para minimizar la exposición accidental, se recomienda usar Ventavis con nebulizadores con un filtro o con sistemas activados por inhalación, y mantener la habitación bien ventilada.

Instrucciones para el usuario del I-Neb con sistema AAD¹⁹⁶:

Se deben seguir las siguientes instrucciones cuando se utiliza el I-Neb con sistema AAD.

La dosis que administra el I-Neb con sistema AAD está controlada por la cámara de medicación junto con un disco de control. Para cada cámara de medicación hay un disco de control correspondiente con código de color.

Ventavis 20 microgramos / mL

Para la dosis de 5 microgramos, la cámara de medicación con el cierre de color dorado se utiliza junto con el disco de control dorado.

Para cada sesión de inhalación con el I-Neb AAD, el contenido de una ampolla de 1 mL de solución para nebulizador Ventavis 20 microgramos/mL, con dos anillos de colores (amarillo-rojo), será transferido a la cámara de medicación inmediatamente antes de su uso.

6. APÉNDICES**6.1 Apéndice 1****Ventavis 20 microgramos / mL:**

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, i.e., fundamentalmente ‘sin sodio’, y pequeñas cantidades de etanol (alcohol) (menos de 100 mg por dosis).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENTAVIS SOLUCIÓN PARA INHALACIÓN POR NEBULIZADOR 20 mcg/1 mL

6.2 Apéndice 2

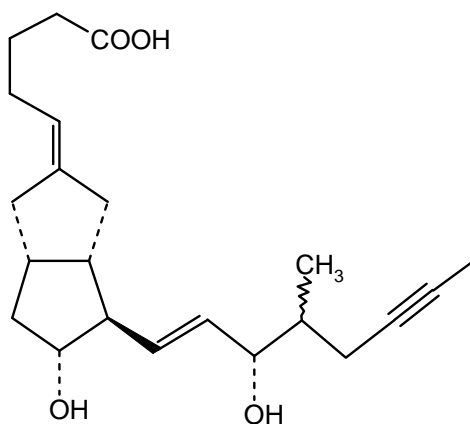
Descripción

Nombre químico [denominación IUPAC]: ácido 5-{(E)-(1S,5S,6R,7R)-7-Hidroxi-6-[(E)-(3S,4RS)-3-hidroxi-4-metil-1-octen-6-inil]-biciclo[3.3.0]oct-3-ilideno}-pentanoico

Fórmula empírica: C₂₂H₃₂ O₄

Masa molecular: 360.49

Estructura química



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENTAVIS SOLUCIÓN PARA INHALACIÓN POR NEBULIZADOR 20 mcg/1 mL

7. REFERENCIAS

- ¹ Manufacturing Description A05085
- ² Technical Registration Document P.1.02#006927091, dated 09 Jan 2013
- ³ Clinical Research Report A02997 (clinical study)
- ⁴ Clinical Study Report PH-38603, 16483, dated 24 Sept 2015
- ⁵ Meier C. Justification Document Dosage and method of administration / Continuation of previous therapy; dated 16-July-2009
- ⁶ Clinical Research Report A02997 (clinical study)
- ⁷ Clinical Research Report AX 15 (clinical study)
- ⁸ Meier C. Justification Document 065– Dosage regimen: Amendment of wording, dated 08 Jun 2011, xCCDS version 08 to 09
- ⁹ Clinical Research Report A02997 (clinical study)
- ¹⁰ Clinical Research Report A02997 (clinical study)
- ¹¹ Clinical Research Report AX 15 (clinical study)
- ¹² Nonclinical Research Report A02286 (CMC study)
- ¹³ Beghetti M et al. Long term inhalation of iloprost in a child with primary pulmonary hypertension: an alternative to continuous infusion. *Heart* 2001; 86(3):E10.
- ¹⁴ Lambert Vet al. Traitement par iloprost en aérosol d'un nourrisson atteint d'hypertension artérielle pulmonaire chronique après cure chirurgicale néonatale d'une transposition des gros vaisseaux. *Arch Pediatr* 2001; 8: 1218-21.
- ¹⁵ Marx M et al. Interventional stent implantation in a child with patent ductus venosus and pulmonary hypertension. *Eur J Pediatr* 2001; 160(8):501-4.
- ¹⁶ Müller M et al. Use of inhaled iloprost in a case of pulmonary hypertension during pediatric congenital heart surgery. *Anesthesiology* 2003; 99(3):743-4.
- ¹⁷ Peter C. Rimensberger et al. Inhaled Nitric Oxide Versus Aerosolized Iloprost in Secondary Pulmonary Hypertension in Children With Congenital Heart Disease: Vasodilator Capacity and Cellular Mechanisms. *Circulation* 103: 544-548.
- ¹⁸ Widlitz A, Barst RJ. Pulmonary arterial hypertension in children. *Eur Respir J* 2003; 21(1):155-76.
- ¹⁹ Winkler J. Justification Document - Amendment of dosing interval for patients with hepatic impairment, dated 08.06.2011, xCCDS version 08 to 09
- ²⁰ Clinical Research Report 8148 (clinical study)
- ²¹ Clinical Research Report 8432 (clinical study)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENTAVIS SOLUCIÓN PARA INHALACIÓN POR NEBULIZADOR 20 mcg/1 mL

- 22 Clinical Research Report A02997 (clinical study)
- 23 Clinical Research Report A 00794
- 24 Schmidt-Ott U. Justification Document – Replacement of contraindication ‘pregnancy’ in CCDS section ‘Contraindications’ by warning statements on pregnancy in CCDS sections ‘Warnings and precautions for use’ and ‘Pregnancy and lactation, dated 09.05.2011, xCCDS version 08 to 09
- 25 Schmidt-Ott U. Justification Document – Replacement of contraindication ‘lactation’ in CCDS section ‘Contraindications’ by warning statements on lactation in CCDS sections ‘Warnings and precautions for use’ and ‘Pregnancy and lactation, dated 09.05.2011, xCCDS version 08 to 09
- 26 Clinical Research Report A02997 (clinical study)
- 27 Schmidt-Ott U. Justification document – Syncope / Addition to section Undesirable effects; dated 01-Dec-2009
- 28 Schmidt-Ott U. Justification document – Syncope / Addition to section Undesirable effects; dated 01-Dec-2009
- 29 Waring M. Justification document – Bronchospasm, Wheezing; dated 29-Feb-2008
- 30 Clinical Research Report AX 15 (clinical study)
- 31 Clinical Research Report 8432 (clinical study)
- 32 Winkler J. Justification Document - Amendment of dosing interval for patients with hepatic impairment, dated 08.06.2011, xCCDS version 08 to 09
- 33 Schmidt-Ott U. Justification Document – Replacement of contraindication ‘pregnancy’ in CCDS section ‘Contraindications’ by warning statements on pregnancy in CCDS sections ‘Warnings and precautions for use’ and ‘Pregnancy and lactation, dated 09.05.2011, xCCDS version 08 to 09
- 34 Schmidt-Ott U. Justification Document – Replacement of contraindication ‘lactation’ in CCDS section ‘Contraindications’ by warning statements on lactation in CCDS sections ‘Warnings and precautions for use’ and ‘Pregnancy and lactation, dated 09.05.2011, xCCDS version 08 to 09
- 35 Clinical Research Report 8412 (clinical study)
- 36 Nonclinical Research Report 4579 (animal study)
- 37 Nonclinical Research Report 7769 (animal study)
- 38 Clinical Research Report 8168 (clinical study)
- 39 Rohde B. Justification document Interaction with vasodilators and antihypertensive agents; dated 16-July-2009
- 40 Meier C. Justification Document – Revision of hypertension statement and inclusion of a recommendation for patients taking Ventavis together with vasodilating or antihypertensive agents, dated 01.07.2011, xCCDS version 08 to 09

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENTAVIS SOLUCIÓN PARA INHALACIÓN POR NEBULIZADOR 20 mcg/1 mL

- 41 Meier C. Justification Document – Revision of hypotension statement and update of recommendation for patients taking Ventavis together with vasodilating or antihypertensive agents, dated 01.07.2011, xCCDS version 08 to 09
- 42 Tremoli et al. The platelet antiaggregatory effect of iloprost is enhanced by aspirin: in vitro and ex vivo studies in human studies. *Thromb Haemostas* 1987; 58: 178
- 43 Fels L, Justification Document No. 080 - Phosphodiesterase inhibitors and the risk of bleeding, dated Nov 2015, xCCDS version 11 to 12
- 44 Clinical Research Report 7764 (clinical study)
- 45 Buerke et al. Synergistic platelet inhibitory effect of the phosphodiesterase inhibitor piroximone and iloprost. *Agents Actions* 1992; 37 Suppl.: 71-77
- 46 Negrescu et al. Interaction of antiplatelet drugs in vitro: Aspirin, iloprost and the nitric oxide donors SIN-1 and sodium nitroprusside. *Cardiovasc Drugs Ther* 1995; 9: 619-629
- 47 Meier C. Justification document Interactions / Bleeding; dated 16-July-2009
- 48 Meier C. Justification Document - Inclusion of a recommendation for patients taking anticoagulants, dated 08.06.2011, xCCDS version 08 to 09
- 49 Meier C. Justification Document - Amendment of recommendation for patients taking anticoagulants, dated 08.06.2011, xCCDS version 08 to 09
- 50 Pharma Research Report AD 19, Fly Sheet 1
- 51 Nonclinical Research Report 8848 (animal study)
- 52 Clinical Research Report A646 (clinical study)
- 53 Clinical Research Report AA09 (clinical study)
- 54 Nonclinical Research Report 7602 (animal study)
- 55 Nonclinical Study Report A09477, dated 16 July 2002
- 56 Schmidt-Ott U. Justification Document – Replacement of contraindication ‘pregnancy’ in CCDS section ‘Contraindications’ by warning statements on pregnancy in CCDS sections ‘Warnings and precautions for use’ and ‘Pregnancy and lactation, dated 09.05.2011, xCCDS version 08 to 09
- 57 Schmidt-Ott U. Justification Document – Replacement of contraindication ‘lactation’ in CCDS section ‘Contraindications’ by warning statements on lactation in CCDS sections ‘Warnings and precautions for use’ and ‘Pregnancy and lactation, dated 09.05.2011, xCCDS version 08 to 09
- 58 Clinical Research Report A02997 (clinical study)
- 59 Clinical Research Report AX 15 (clinical study)
- 60 Clinical Research Report A02997 (clinical study)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENTAVIS SOLUCIÓN PARA INHALACIÓN POR NEBULIZADOR 20 mcg/1 mL

- ⁶¹ Meier C. Justification Document 056 – Deletion of information on healthy volunteers, dated 08 Jun 2011, xCCDS version 08 to 09
- ⁶² Ren D, Justification Document No. 079 - Peripheral edema information under description of selected adverse reaction, dated Nov 2015, xCCDS version 11 to 12
- ⁶³ Schmidt-Ott U. Justification Document – General update of section ‘Undesirable effects (update of summary of safety profile, inclusion of information on most serious (life-threatening and fatal) ADRs, update of MedDRA terms), dated 08.06.2011, xCCDS version 08 to 09
- ⁶⁴ Schmidt-Ott U. Justification Document – Bleeding events, dated 08.06.2011, xCCDS version 08 to 09
- ⁶⁵ Schmidt-Ott U. Justification Document – Thrombocytopenia, dated 08.06.2011, xCCDS version 08 to 09
- ⁶⁶ Schmidt-Ott U. Justification document Hypersensitivity and Rash / Addition to section Undesirable effects; dated 01-Dec-2009
- ⁶⁷ Waring M. Justification document Dizziness; dated 29-Feb-2008
- ⁶⁸ Schmidt-Ott U. Justification Document 073 – Section Undesirable Effects - ADR Tachycardia, dated 22 Jan 2013, xCCDS version 09 to 10
- ⁶⁹ Schmidt-Ott U. Justification Document 072 – Section Undesirable Effects - ADR Palpitation, dated 22 Jan 2013, xCCDS version 09 to 10
- ⁷⁰ Schmidt-Ott U. Justification document – Syncope / Addition to section Undesirable effects; dated 01-Dec-2009
- ⁷¹ Schmidt-Ott U. Justification Document 075 – Section Undesirable Effects – Syncope footnote, dated 22 Jan 2013, xCCDS version 09 to 10
- ⁷² Schmidt-Ott U. Justification Document – Chest pain, dated 08.06.2011, xCCDS version 08 to 09
- ⁷³ Waring M. Justification document Dyspnoea; dated 29-Feb-2008
- ⁷⁴ Schmidt-Ott U. Justification Document - Pharyngolaryngeal pain and throat irritations, dated 08.06.2011, xCCDS version 08 to 09
- ⁷⁵ Schmidt-Ott U. Justification Document - Pharyngolaryngeal pain and throat irritations, dated 08.06.2011, xCCDS version 08 to 09
- ⁷⁶ Waring M. Justification document – Bronchospasm, Wheezing; dated 29-Feb-2008
- ⁷⁷ Schmidt-Ott U. Justification Document 071 – Section Undesirable Effects - ADR Nasal congestion, dated 22 Jan 2013, xCCDS version 09 to 10
- ⁷⁸ Schmidt-Ott U. Justification document Undesirable effects / Post marketing experience: Nausea; dated 16-July-2009
- ⁷⁹ Waring M. Justification document Diarrhoea; dated 29-Feb-2008

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENTAVIS SOLUCIÓN PARA INHALACIÓN POR NEBULIZADOR 20 mcg/1 mL

- 80 Waring M. Justification document Vomiting; dated 29-Feb-2008
- 81 Schmidt-Ott U. Justification document Mouth and Tongue Irritation, Dysgeusia / Addition to section Undesirable effects; dated 01-Dec-2009
- 82 Schmidt-Ott U. Justification Document – mouth and tongue irritation, dated 08.06.2011, xCCDS version 08 to 09
- 83 Schmidt-Ott U. Justification document Mouth and Tongue Irritation, Dysgeusia / Addition to section Undesirable effects; dated 01-Dec-2009
- 84 Schmidt-Ott U. Justification document Hypersensitivity and Rash / Addition to section Undesirable effects; dated 01-Dec-2009
- 85 Waring M. Justification document Back pain; dated 29-Feb-2008
- 86 Schmidt-Ott U. Justification Document 074 – Section Undesirable Effects - ADR Peripheral edema, dated 22 Jan 2013, xCCDS version 09 to 10
- 87 Schmidt-Ott U. Justification Document 070 – Section Undesirable Effects – Intracranial bleeding fatal events, dated 22 Jan 2013, xCCDS version 09 to 10
- 88 Schmidt-Ott U. Justification Document 074 – Section Undesirable Effects - ADR Peripheral edema, dated 22 Jan 2013, xCCDS version 09 to 10
- 89 Schmidt-Ott U. Justification Document 074 – Section Undesirable Effects - ADR Peripheral edema, dated 22 Jan 2013, xCCDS version 09 to 10
- 90 Ren D, Justification Document No. 079 - Peripheral edema information under description of selected adverse reaction, dated Nov 2015, xCCDS version 11 to 12
- 91 Meier C. Justification document Overdose; dated 16-July-2009
- 92 Clinical Research Report 92052 (clinical study, Berlex Report)
- 93 Clinical Research Report 92053 (clinical study, Berlex Report)
- 94 Clinical Research Report 92084 (clinical study, Berlex Report)
- 95 Clinical Research Report A02880 (clinical study)
- 96 Scott et al. Prostacyclin analog causes pulmonary vasodilatation in pulmonary hypertension. *Am Rev Respir Dis* 1988; 187
- 97 Dinh-Xuan et al. Comparative effects of long-term treatment with prostacyclin and its analogue, iloprost, on exercise tolerance of patients with primary pulmonary hypertension. *Eur J Pharm* 1990; 183 (2): 527-528
- 98 Gomez-Sanchez et al. Different hemodynamic responses between acute and chronic infusion of iloprost (prostacyclin-stable analogue) in severe pulmonary hypertension. *Am Rev Resir Dis* 1991; 144 (6): 1404-5

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENTAVIS SOLUCIÓN PARA INHALACIÓN POR NEBULIZADOR 20 mcg/1 mL

- ⁹⁹ Del la Mata et al. Long-term iloprost infusion therapy for severe pulmonary hypertension in patients with connective tissue disease. *Arthritis Rheum* 1994; 37 (10): 1528-1533
- ¹⁰⁰ Bartosik et al. Intermittent iloprost infusion therapy of pulmonary hypertension in scleroderma – a pilot study (letter). *Br J Rheumatol* 1996; 35 (11): 1187-8
- ¹⁰¹ Higenbottam et al. Long-term intravenous prostaglandin (epoprostenol or iloprost) for treatment of severe pulmonary hypertension. *Heart* 1998; 80 (2): 151-5
- ¹⁰² Clinical Research Report AT 48 (clinical study)
- ¹⁰³ Mok et al. Pulmonary hypertension secondary to systemic lupus erythematosus: prolonged survival following treatment with intermittent low dose iloprost. *Lupus* 1999; 8 (4): 328-31
- ¹⁰⁴ Ewert et al. Iloprost als inhalative bzw. intravenöse Langzeitbehandlung von Patienten mit Primärer Pulmonaler Hypertonie. Register der Berliner Arbeitsgruppe für Pulmonale Hypertonie. *Z Kardiol* 2000; 89: 987-999
- ¹⁰⁵ Scott et al. The acute effect of the synthetic prostacyclin analogue iloprost in primary pulmonary hypertension. *Br J Clin Pract* 1990; 44 (6): 231-4
- ¹⁰⁶ Clinical Research Reports 5050
- ¹⁰⁷ Clinical Research Report 5112
- ¹⁰⁸ Clinical Research Report 5216
- ¹⁰⁹ Clinical Research Report 6496
- ¹¹⁰ Nonclinical Research Report 4409
- ¹¹¹ Nonclinical Research Report 7480
- ¹¹² Clinical Research Reports 6830
- ¹¹³ Clinical Research Report 6597
- ¹¹⁴ Grant SM, Goa KL. Iloprost. *Drugs* 1992;889-924
- ¹¹⁵ Zuliani et al. Reduced platelet adhesion and expression of adhesion molecules after iloprost in peripheral arterial disease. *Eur J Clin Invest* 1998; 28 Suppl 1: A4
- ¹¹⁶ Kappa et al. Efficacy of iloprost versus aspirin in preventing heparin-induced platelet activation during cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987; 94: 405-413
- ¹¹⁷ Grant SM, Goa KL. Iloprost. *Drugs* 1992;889-924
- ¹¹⁸ Clinical Research Reports 5050
- ¹¹⁹ Clinical Research Report 5112
- ¹²⁰ Clinical Research Report for vasodilatation 5230
- ¹²¹ Nonclinical Research Report 7069

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENTAVIS SOLUCIÓN PARA INHALACIÓN POR NEBULIZADOR 20 mcg/1 mL

- ¹²² Nonclinical Research Report 7069
- ¹²³ Müller B et al. Action of the stable prostacyclin analogue iloprost on microvascular tone and permeability in the hamster cheek pouch. *Prost Leuk Med* 1987;187-198.
- ¹²⁴ Clinical Research Report 8197 (clinical study)
- ¹²⁵ Belch JFF et al. 1987. Effect of iloprost (ZK36374) on white cell behavior. Eds. Gryglewski RJ, Stock G. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg. 1987;97-102
- ¹²⁶ Clinical Research Report 7707 (clinical study)
- ¹²⁷ Müller B et al. Adherence of leucocytes to electrically damaged venules in vivo. Effects of iloprost, PGE, indomethacin, forskolin, BW 775 C, sulotroban, hirudin, and thrombocytopenia. *Eicosanoids* 1988;1:13-17
- ¹²⁸ Taoka et al. Reduction of spinal cord injury by administration of iloprost, a stable prostacyclin analog. *J Neurosurg* 1997; 86:1007-1011
- ¹²⁹ Joerres et al. Specific inhibition of tumour necrosis factor in endotoxin-stimulated mononuclear leukocytes by the prostacyclin analogue iloprost. *Clin Intensive Care* 1994; 5: 296-302
- ¹³⁰ Clinical Research Report A 00794
- ¹³¹ Clinical Study Report C200-002 (STEP study), dated 12 April 2005
- ¹³² Clinical Study Report A59983, dated 10 Dec 2012
- ¹³³ Addendum to Clinical Overview Module 2.5, Module 2.7.2, dated Oct 2015
- ¹³⁴ Clinical Research Report 6210 (clinical study)
- ¹³⁵ Clinical Research Report 4495 (clinical study)
- ¹³⁶ Nonclinical Research Report A05909 (in vitro study), dated 02.11.01
- ¹³⁷ Clinical Research Report 7312 (clinical study)
- ¹³⁸ Clinical Research Report 8171 (clinical study)
- ¹³⁹ Clinical Research Report 8172 (clinical study)
- ¹⁴⁰ Winkler J. Justification Document – Inclusion of information on cytochrome P450-dependent metabolism, dated 08.06.2011, xCCDS version 08 to 09
- ¹⁴¹ Clinical Research Report 6210 (clinical study)
- ¹⁴² Clinical Research Report 7312 (clinical study)
- ¹⁴³ Clinical Research Report 7312 (clinical study)
- ¹⁴⁴ Clinical Research Report 8432, dated 22.05.89
- ¹⁴⁵ Hildebrand M et al. Pharmacokinetics of iloprost in patients with chronic renal failure and on maintenance haemodialysis. *Int J Pharm Res* 1990; (5): 285-292.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENTAVIS SOLUCIÓN PARA INHALACIÓN POR NEBULIZADOR 20 mcg/1 mL

- ¹⁴⁶ Schultze-Mosgau M-H, Justification Document No. 077 – Information regarding age and gender, dated Nov 2015, xCCDS version 11 to 12
- ¹⁴⁷ Clinical Research Report 6210 (clinical study)
- ¹⁴⁸ Clinical Research Report 7312 (clinical study)
- ¹⁴⁹ European Commission: NTA “A Guideline on Summary of Product Characteristics” December 1999
- ¹⁵⁰ Nonclinical Research Report 5359 (animal study), dated 20.01.83
- ¹⁵¹ Nonclinical Research Report 5389 (animal study), dated 21.02.83
- ¹⁵² Nonclinical Research Report 5362 (animal study), dated 20.01.83
- ¹⁵³ Nonclinical Research Report 5326 (animal study), dated 20.12.82
- ¹⁵⁴ Nonclinical Research Report AI62 (animal study), dated 09.07.96
- ¹⁵⁵ Nonclinical Research Report AL54 (animal study), dated 16.04.96
- ¹⁵⁶ Nonclinical Research Report 4300 (animal study), dated 03.06.80
- ¹⁵⁷ Nonclinical Research Report 4301 (animal study), dated 03.06.80
- ¹⁵⁸ Nonclinical Research Reports 4544
- ¹⁵⁹ Nonclinical Research Reports 4545
- ¹⁶⁰ Nonclinical Research Reports 5482
- ¹⁶¹ Nonclinical Research Reports 6075
- ¹⁶² Nonclinical Research Report 7948 (animal study), dated 08.06.88
- ¹⁶³ Nonclinical Research Report 7949 (animal study), dated 02.06.88
- ¹⁶⁴ Doehr O, Justification Document No. 076 - Additional information comparing exposure in animal studies to exposures with Ventavis nebulizer solutions studied in humans, dated Nov 2015, xCCDS version 11 to 12
- ¹⁶⁵ Nonclinical Research Report A01317 (animal study), dated 20.06.00
- ¹⁶⁶ Nonclinical Research Report A04447 (animal study), dated 30.05.01
- ¹⁶⁷ Nonclinical Research Report A04447 (animal study), dated 30.05.01
- ¹⁶⁸ Nonclinical Research Report A05405 (animal study), dated 17.09.01
- ¹⁶⁹ Nonclinical Research Report 5169 (animal study), dated 05.07.82
- ¹⁷⁰ Nonclinical Research Report 7466 (animal study), dated 23.02.87
- ¹⁷¹ Nonclinical Research Report 7429 (animal study), dated 22.01.87
- ¹⁷² Nonclinical Research Report 7160 (in vitro study), dated 21.05.86

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VENTAVIS SOLUCIÓN PARA INHALACIÓN POR NEBULIZADOR 20 mcg/1 mL

- 173 Nonclinical Research Report 5360 (animal study), dated 18.01.83
- 174 Nonclinical Research Reports 7548
- 175 Nonclinical Research Report AP21 (animal study), dated 25.11.98
- 176 Nonclinical Research Report AW35 (animal study), dated 25.11.98
- 177 Nonclinical Research Report BC60, dated 19.02.03
- 178 Nonclinical Research Report BC61, dated 24.02.03
- 179 Nonclinical Research Report 7779 (animal study), dated 12.11.87
- 180 Nonclinical Research Report 7780 (animal study), dated 25.11.87
- 181 Nonclinical Research Report 7779 (animal study), dated 12.11.87
- 182 Doehr O. Justification Document – xCCDS section ‘Preclinical safety data’: Inclusion of information on reproduction toxicology , dated 09.05.2011, xCCDS version 08 to 09
- 183 Nonclinical Research Report 7440 (animal study), dated 03.11.86
- 184 Nonclinical Research Report 9493 (animal study), dated 21.06.89
- 185 Nonclinical Research Report AE74 (animal study), dated 11.01.95
- 186 Doehr O. Justification Document – xCCDS section ‘Preclinical safety data’: Inclusion of information on reproduction toxicology , dated 09.05.2011, xCCDS version 08 to 09
- 187 Nonclinical Research Report AE74 (animal study), dated 11.01.95
- 188 Nonclinical Research Report 7780 (animal study), dated 25.11.87
- 189 Doehr O. Justification Document – xCCDS section ‘Preclinical safety data’: Inclusion of information on reproduction toxicology , dated 09.05.2011, xCCDS version 08 to 09
- 190 Nonclinical Research Report A04447 (animal study), dated 30.05.01
- 191 Nonclinical Research Report 9908 (animal study), dated 20.08.92
- 192 Nonclinical Research Report AM20 (animal study), dated 09.04.96
- 193 Schmidt-Ott. Justification Document – Additional information on the correct use of the product, dated 08.06.2011, xCCDS version 08 to 09
- 194 Kalitzki A, Meier C. Justification document Instructions for Use - General criteria; dated 16-July-2009
- 195 Clinicial Study Report PH-38603, 16483, dated 24 Sept 2015
- 196 Amoulong E. Justification Document 067 – Section Instructions for use and handling – user instructions for I-Neb AAD system, dated 18 Jan 2013, xCCDS version 09 to 10