

הודעה על החמרה (מידע בטיחות)

תאריך: 24.10.12

שם תכשיר באנגלית: Ventavis

מספר רישום: 133-14-31070

שם בעל הרישום: באייר ישראל בע"מ

השינויים בעלון מסומנים על רקע צהוב

בעלון לרופא

פרטים על השינויים המבוקשים		
טקסט חדש	טקסט נוכחי	פרק בעלון
<p>Patients with hepatic impairment</p> <p>To avoid undesired accumulation over the day, special caution has to be exercised with these patients during initial dose titration. Initially, doses of 2.5 micrograms should be administered with dosing intervals of 3-4 hours (corresponds to administration of max. 6 times per day). Thereafter, dosing intervals may be shortened cautiously based on individual tolerability. If a further increase in the dose up to 5.0 micrograms is indicated, again dosing intervals of 3-4 hours should be chosen initially and shortened according to individual tolerability. A n accumulation of iloprost following treatment over several days is not likely due to the overnight break in administration of the medicinal product.</p>	<p>Patients with hepatic impairment</p> <p>To avoid undesired accumulation over the day, special caution has to be exercised with these patients during initial dose titration. Initially, doses of 2.5 micrograms should be administered with dosing intervals of at least 3 hours (corresponds to administration of max. 6 times per day). Thereafter, dosing intervals may be shortened cautiously based on individual tolerability. If a further increase in the dose up to 5.0 micrograms is indicated, again dosing intervals of at least 3 hours should be chosen initially and shortened according to individual tolerability. A further undesired accumulation of the medicinal product following treatment over several days is not likely due to the overnight break in administration of the medicinal product.</p>	<p>Dosage and method of administration</p>
<ul style="list-style-type: none"> - Conditions where the effects of Ventavis on platelets might increase the risk of hemorrhage (e.g. active peptic ulcers, trauma, intracranial hemorrhage) - Severe coronary heart disease or unstable angina - Myocardial infarction within the last six months - Decompensated cardiac failure if not under close medical supervision - Severe arrhythmias - Suspected pulmonary congestion - Cerebrovascular events [e.g. transient ischemic attack, stroke] within the last 3 months - Pulmonary hypertension due to venous occlusive disease - Congenital or acquired valvular defects with clinically relevant myocardial function disorders <u>not</u> related to pulmonary hypertension - Hypersensitivity to iloprost or to any of the excipients 	<ul style="list-style-type: none"> - Pregnancy - Lactation - Conditions where the effects of Ventavis on platelets might increase the risk of hemorrhage (e.g. active peptic ulcers, trauma, intracranial hemorrhage) - Severe coronary heart disease or unstable angina - Myocardial infarction within the last six months - Decompensated cardiac failure if not under close medical supervision - Severe arrhythmias - Suspected pulmonary congestion - Cerebrovascular events [e.g. transient ischemic attack, stroke] within the last 3 months - Pulmonary hypertension due to venous occlusive disease - Congenital or acquired valvular defects with clinically relevant myocardial function disorders <u>not</u> related to pulmonary hypertension - Hypersensitivity to iloprost or to any of the excipients 	<p>Contraindications</p>

<p>Pregnancy and lactation There are insufficient data from the use of Ventavis in pregnant women. Therefore, women of child bearing potential should use effective contraceptive measures during treatment with Ventavis. If a pregnancy occurs, Ventavis should only be used following careful risk-benefit evaluation . (see section ‘Pregnancy and lactation.’)</p> <p>-It is not known whether iloprost/metabolites are excreted in human milk. Therefore women should not breast-feed during treatment with Ventavis. (see section ‘Pregnancy and lactation.’)</p>		<p>Special warnings and precautions for use</p>
<p>Iloprost may increase the antihypertensive , effect of vasodilating and antihypertensive agents (see section Special warnings and precautions for use). Caution is recommended in case of co-administration of Ventavis with vasodilating or antihypertensive agents as dose adjustment might be required.</p> <p>Because iloprost inhibits platelet function, its use with anticoagulants (such as heparin, coumarin-type anticoagulants), or other inhibitors of platelet aggregation (such as acetylsalicylic acid, non-steroidal anti-inflammatory drugs, phosphodiesterase inhibitors and nitro vasodilators) may increase the risk of bleeding. (see section ‘Undesirable effects’). A careful monitoring of the taking anticoagulants or other patients inhibitors of platelet aggregation according to common medical practice is recommended.</p>	<p>Iloprost may increase the antihypertensive activity of β-receptor blockers, calcium antagonists, ACE inhibitors and other antihypertensive or vasodilating agents (see section 4.4 Special warnings and precautions for use). Because iloprost inhibits platelet function, its use with anticoagulants (such as heparin, coumarin-type anticoagulants), or other inhibitors of platelet aggregation (such as acetylsalicylic acid, non-steroidal anti-inflammatory drugs, phosphodiesterase inhibitors and nitro vasodilators) may increase the risk of bleeding.</p>	<p>Interaction with other medicinal products and other forms of interaction</p>
<p>Pregnancy Women with pulmonary hypertension (PH) must avoid pregnancy as it may lead to life-threatening exacerbation of the disease.</p> <p>There are insufficient data from the use of Ventavis in pregnant women. Studies in rats with continuous intravenous iloprost administration have shown digit anomalies in a few fetuses/pups without dose dependence. These effects are not regarded as teratogenic but are most likely related to iloprost-induced growth retardation due to</p>	<p>Iloprost must not be administered to pregnant or lactating women (see section 4.3 Contraindications).</p> <p>Pregnancy There are no adequate data from the use of Ventavis in pregnant women. Animal studies have shown reproductive toxicity which is most likely related to iloprost-induced growth retardation due to hemodynamic alterations in the fetoplacental unit (see section Preclinical safety data). The potential risk for humans is unknown. Therefore, women of child-bearing potential should use effective contraceptive measures during treatment.</p>	<p>Pregnancy and lactation</p>

hemodynamic alterations in the fetoplacental unit **and have not been observed in other species** (see section Preclinical safety data). The potential risk for humans is unknown. Therefore, women of child-bearing potential should use effective contraceptive measures during treatment **with Ventavis. If a pregnancy occurs, Ventavis should only be used following careful risk-benefit evaluation (see section ‘Special warnings and precautions for use’)..**

Lactation

It is not known whether iloprost/metabolites are excreted in human milk. **There is evidence from non-clinical data that iloprost and/or metabolites are excreted in milk to a low extent (less than 1% of iloprost dose given intravenously). Therefore women should not breast-feed during treatment with Ventavis (see section ‘Special warnings and precautions for use’ and section ‘Preclinical safety data’)**

Lactation

It is not known whether iloprost/metabolites are excreted in human milk. The drug must not be administered to nursing mothers.

In addition to local effects resulting from administration of iloprost by inhalation such as cough, adverse reactions with iloprost are related to the pharmacological properties of prostaglandins. The most **frequently observed** adverse reactions ($\geq 20\%$) in clinical trials include vasodilatation, headache and cough. **The most serious adverse reactions were hypotension, bleeding events, and bronchospasm.**

In addition to local effects resulting from administration of iloprost by inhalation such as increased cough, adverse reactions with iloprost are related to the pharmacological properties of prostaglandins. The most common adverse reactions seen in clinical trials include vasodilatation, headache and increased cough.

Undesirable effects

System organ class	Very common ($\geq 1/10$)	Common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$)	Frequency not known
Blood and lymphatic system disorders	Bleeding events*§		Thrombocytopenia
Immune system disorders			Hypersensitivity
Nervous system disorders	Headache	Dizziness	
Vascular disorders	Vasodilation	Hypotension* Syncope	
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Chest pain Cough	Dyspnea Pharyngolaryngeal Pain Throat irritations	Bronchospasm / Wheezing

System organ class	Very common ($\geq 1/10$)	Common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$)	Frequency not known
Immun system disorders			Hypersensitivity
Nervous system disorders	Headache	Dizziness	
Vascular disorders	Vasodilation	Hypotension Syncope	
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Cough increased	Dyspnea	Bronchospasm / Wheezing
Gastrointestinal disorder	Nausea	Diarrhea Vomiting Mouth and tongue irritation	Dysgeusia

Gastrointestinal disorder	Nausea	Diarrhea Vomiting Mouth and tongue irritation including pain	Dysgeusia	Skin and subcutaneous skin disorders		Rash		
Skin and subcutaneous skin disorders			Rash	Musculoskeletal and connective tissue disorders	Pain in jaw/trismus	Back pain		
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Pain in jaw/trismus	Back pain						

*** life-threatening and/or fatal cases have been reported**

§ Bleeding events (mostly epistaxis and hemoptysis) were very common as expected in this patient population with a high proportion of patients taking anticoagulant comedication. The risk of bleeding may be increased in patients when inhibitors of platelet aggregation or anticoagulants are given concomitantly (see section 'Interaction with other medicinal products and other forms of interaction')

Bleeding events (mostly hematoma) were common as expected in this patient population with a high proportion of patients taking anticoagulant comedication. The frequency of bleeding events did not differ between iloprost and placebo-treated patients.

בעלו לצרכן

פרטים על השינויים המבוקשים		
טקסט חדש	טקסט נוכחי	פרק בעלון
<ul style="list-style-type: none"> לפני הטיפול בונטויס ספר לרופא אם הנך סובל מזיהום בריאות, אסטמה חמורה, או מחלת ריאות חסימתית כרונית (COPD). שאיפה של ונטויס עלולה לגרום לקשיי נשימה (ראה פרק 4 "תופעות לוואי"), בייחוד בקרב מטופלים הסובלים מהתכווצויות פתאומיות בסימפונות וציפצופים. לפני הטיפול בונטויס ספר לרופא אם הינך סובל מליקוי בתפקוד הכבד או ליקוי חמור בתפקוד הכליה המצריך דיאליזה. יתכן והרופא יעלה את המינון בהדרגה או שימליף על מינון נמוך יותר (ראה פרק 3 "כיצד עלי להשתמש בתרופה?"). אם הינך סובל מלחץ דם נמוך (לחץ דם סיסטולי הנמוך מ-85 מ"מ כספית), אינך מתאים להתחיל טיפול עם ונטויס. 	<p>אין להשתמש בתרופה מבלי להיוועץ ברופא לפני התחלת הטיפול: אם הינך מתחת לגיל 18.</p> <p>אם הינך סובל/ת או סבלת בעבר מליקוי בתפקוד הכבד, ליקוי חמור בתפקוד הכליה המצריך דיאליזה, אם הינך סובל/ת מזיהום בריאות, מאסתמה חמורה או ממחלת ריאות חסימתית כרונית. אם הינך סובל/ת מלחץ דם נמוך (לחץ דם סיסטולי הנמוך מ-85 מ"מ כספית).</p> <p>בתקופת הטיפול בתרופה זו יש לנטר תפקודי ריאות ביהוד בחולים הסובלים מפעילות יתר של הסימפונות.</p> <p>אין להשתמש בתרופה זו כקו טיפול ראשון אם יתר לחץ הדם הריאתי הינו תוצאה של קריש דם בריאות וניתוח הינו אפשרי.</p>	<p>2. לפני השימוש בתרופה: אזהרות מיוחדות הנוגעות בשימוש בתרופה</p>
<p>תוספת מידע: תרופות נוגדות דלקת ממשפחת ה NSAIDs כדוגמת: איבופרופן (נורופן/אדויל), תרופות מקבוצת מעכבי אינזים פוספודיאסטרו כדוגמת: קפאין, אמינופלין, תאופלין</p>		<p>2. לפני השימוש בתרופה: אם אתה לוקח תרופות אחרות</p>

<p>אולם יש להימנע מאכילה ושתייה בזמן האינהלציה.</p>		<p>2. לפני השימוש בתרופה: מזון ושתייה</p>
<p>היריון</p> <ul style="list-style-type: none"> • אם הנך סובלת מיתר לחץ דם ריאטי, הימנעי מכניסה להיריון, שכן היריון עלול להחמיר את מחלתך ואף לסכן את חיך. • אם הנך בהיריון, או חושבת שיתכן שאת בהיריון או מתכננת להרות, דווחי על כך לרופא מיד! ניתן להשתמש בונטויס בהיריון, רק אם הרופא שלך החליט כי התועלת הצפויה עולה על הסיכון הצפוי לך ולעובר שלך. <p>הנקה</p> <p>לא ידוע אם ונטויס עובר לחלב אם. לא ניתן לשלול סכנה אפשרית לתינוק היונק ולכן רצוי להימנע מהנקה בזמן הטיפול בונטויס. אגא התייעצי עם הרופא או הרוקח לפני נטילת כל תרופה.</p>	<p>מתי אין להשתמש בתכשיר?</p> <p>אל תשתמשי בתרופה זו כאשר הינך בהיריון, אם קיים חשש להריון או שהינך מניקה.</p>	<p>2. לפני השימוש בתרופה: היריון והנקה</p>
<p>בתחילת הטיפול בונטויס יתכן ותזדקק לטיפול מיוחד. השימוש בתרופה זו עלול לגרום לירידה בלחץ הדם וכתוצאה מכך לסחרחורת או כאב ראש קל ועל כן מחייב זהירות בנהיגה ברכב, בהפעלת מכונות ובכל פעילות המחייבת ערנות.</p>		<p>2. לפני השימוש התרופה: נהיגה ושתיית אלכוהול</p>
<p>המינון המקובל ומשך זמן האינהלציה:</p> <ul style="list-style-type: none"> • עם התחלת הטיפול בונטויס המנה הראשונית לאינהלציה תהיה 2.5 מיקרוגרם אילופרוסט (מועבר באמצעות הפיה של מכשיר האינהלציה). אם הנך מגיב טוב למנה זו, המינון יעלה ל 5 מגיב טוב ל 5 מיקרוגרם וזו תהיה המנה הקבועה. במידה ואינך מגיב טוב למנה של 5 מיקרוגרם, יש להפחית את המנה ל 2.5 מיקרוגרם. • למרבית המטופלים יהיו בין 6 ל 9 אינהלציות (שאיפות) במהלך היום. כאשר כל אינהלציה נמשכת 4-10 דקות, בתלות במנה שנרשמה לך ובמכשיר האינהלציה. • במטופלים הסובלים מליקוי קל עד בינוני בתפקוד הכליה (מטופלים עם פינוי קריאטינין הגבוה < 30 מ"ל/דקה), אין צורך בהתאמת המנה. • מטופלים עם ליקוי חמור בתפקוד הכליה (מטופלים עם פינוי קריאטינין נמוך או שווה \geq 30 מ"ל/דקה), לא נכללו במחקרים הקליניים עם ונטויס. • במטופלים הסובלים מליקוי חמור בתפקוד הכליות וצריכים דיאליזה, או הסובלים מליקוי בתפקוד הכבד, הרופא יורה על התחלת טיפול הדרגתית וייתכן שיקטין את מספר האינהלציות (השאיפות) ביום. עם החתלת הטיפול, יש ליטול מנות של 2.5 מיקרוגרם בפרקי זמן של כל 3-4 שעות (מקביל למספר מקסימלי של 6 אינהלציות ביום). • בהמשך יתכן והרופא יורה בהדרגה על קיצור הזמן בין כל אינהלציה, במידה ותגיב לטיפול טוב. במידה והרופא יורה על העלאת המנה ל 5.0 מיקרוגרם, שוב יש ליטול בפרק זמן של כל 3-4 שעות, 	<p>מינון מקובל בהעדר הוראה אחרת מרופא:</p> <p>6-9 שאיפות ביום, כאשר כל שאיפה נמשכת 4-10 דקות.</p> <p>המינון המדויק לכל שאיפה יקבע ע"י הרופא.</p> <p>בחולים הסובלים מליקוי בתפקוד הכבד ו/או מליקוי חמור של הכליות ומטופלים בדיאליזה, הרופא יורה על התחלת טיפול הדרגתית וייתכן שיקטין את מספר השאיפות ביום.</p>	<p>3. כיצד תשתמש בתרופה? מינון מקובל</p>

<p>ורק בהמשך לקצר את פרקי הזמן אם תגיב טוב לטיפול.</p> <ul style="list-style-type: none"> • אם אתה חש שההשפעה של ונטויס חלשה מדי או חזקה מדי, ספר על כך לרופא או לרוקח שלך. • אל תחליף מכשיר אינהלציה (נבולזייר) מבלי להתייעץ עם הרופא שלך לפני כן. <p>אם שאפת בטעות מינון גבוה יתכן שתחווה ירידה בלחץ הדם אשר סימניה הם סחרחורת או עילפון. בנוסף, יתכן ותחוש כאב ראש, הסמקה בפנים, בחילה, הקאה או שלשול. תופעות נוספות שיתכנו הן עלייה בלחץ הדם, הפחתה או התגברות בקצב הלב, כאב בגפיים או בגב – אם תופעות אלה מתרחשות הפסק את האינהלציה (שאיפות) ופנה לרופא.</p>		
<p>עליך לידע את הרופא במידה ואחת מתופעות לוואי הבאות מתרחשת:</p> <ul style="list-style-type: none"> • שכיח מאוד: דימומים (על פי רוב דימום מהאף או שיעול דמי ממערכת הנשימה) בעיקר בקרב מטופלים הנוטלים תרופות לדילול הדם או תרופות נוגדות קרישה. אנא ראה פרק 2 "לפני השימוש בתרופה"/" אם אתה לוקח תרופות אחרות. • שכיח: התעלפויות תיתכנה בשל המחלה, אך יכולות להתרחש גם בזמן טיפול. אנא ראה פרק 2 "לפני השימוש בתרופה"/" אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בתרופה. • בשכיחות לא ידועה: כיווץ סימפונות דרכי הנשימה (ברונכוספאזם) וצפצופים. אנא ראה פרק 2 "לפני השימוש בתרופה"/" אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בתרופה. <p>תופעות לוואי נוספות</p> <ul style="list-style-type: none"> • מופיעות לעיתים קרובות מאוד: התרחבות כלי דם שעלולה לגרום להסמקה או לאדמומיות בפנים, שיעול, כאב ראש, התכווצות שרירי הלסת/ כאב בלסת, בחילה, כאב קל וחוסר נוחות בחזה. • מופיעות לעיתים קרובות: שלשול, הקאה, כאב קל בבליעה, גירוי בגרון, גירוי או כאב בפה ובלשון, סחרחורת, קשיי נשימה, פריחה. מופיעות בשכיחות לא ידועה: ירידה במספר תסיות הדם, רגישות (אלרגיה), הפרעה בחוש הטעם. נפיקות, בעיקר קרסוליים וברגליים כתוצאה מהצטברות נוזלים, הינה תופעה שכיחה של המחלה, אך יתכן ותתרחש גם בזמן הטיפול בונטויס. 	<p>בנוסף לפעילות הרצויה של התרופה, בזמן השימוש בה עלולות להופיע תופעות לוואי, כגון:</p> <p>תופעות לוואי שכיחות מאוד:</p> <p>התרחבות כלי דם שעלולה לגרום להסמקה או לאדמומיות בפנים, שיעול מתגבר, כאבי ראש, התכווצות שרירי הלסת/ כאב בלסת, בחילה, כאב קל בבליעה, כאב קל וחוסר נוחות בחזה.</p> <p>תופעות לוואי שכיחות:</p> <p>שלשול, הקאה, גירוי בפה ובלשון, כאב גב, סחרחורת, קשיי נשימה, פריחה, לחץ דם נמוך, עילפון.</p> <p>תופעות לוואי נוספות:</p> <p>הפרעה בחוש הטעם.</p> <p>דימומים (על פי רוב שטפי דם) בעיקר בחולים הנוטלים תרופות לדילול הדם או תרופות נוגדות קרישה.</p> <p>התעלפויות תיתכנה בשל המחלה, אך יכולות להתרחש גם בזמן טיפול.</p> <p>תופעות המחייבות התייחסות מיוחדת:</p> <p>תגובה אלרגית היכולה להתבטא בנפיקות בפנים, בידיים, ברגליים, התנפחות הפה ו/או הגרון, קשיי נשימה ובליעה, פריחה וגירודים בעור</p> <p>כיווץ סימפונות דרכי הנשימה (ברונכוספאזם) וצפצופים בכל מקרה שבו הינך מרגיש/ה תופעות לוואי שלא צוינו בעלון זה, או אם חל שינוי בהרגשתך הכללית עליך להתייעץ עם הרופא מיד.</p>	<p>4. תופעות לוואי:</p>