



Ventavis®

Bayer S.A.
Solução
1 mL

0925-VV-LAB-100424-CCDS13



Ventavis®
iloprost

APRESENTAÇÃO

Ventavis® (iloprost 10 mcg) é apresentado na forma de solução em cartucho contendo 30ampolas de vidro incolor com 1 mL.

USO INALATÓRIO POR VIA ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada mL da solução contém 13 mcg de trometamol iloprost que equivale a 10 mcg de iloprost.

Excipientes: trometamol, álcool etílico, cloreto de sódio, ácido clorídrico, água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Ventavis® (iloprost) é indicado para o tratamento de hipertensão arterial pulmonar (grupo I OMS) em pacientes com sintomas classe funcional III ou IV (NYHA). Estudos clínicos controlados demonstraram melhora considerando tolerância ao exercício físico, sintomas de classe funcional (NYHA) e pela falta de deterioração.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Os efeitos farmacológicos após inalação de Ventavis® (iloprost) são: vasodilatação direta do leito arterial pulmonar, seguida da melhora significativa da pressão arterial pulmonar, da resistência vascular pulmonar e do débito cardíaco, assim como da saturação venosa mista de oxigênio. Os efeitos na resistência vascular sistêmica e na pressão arterial sistêmica foram menores.

0925-VV-LAB-100424-CCDS13



Um estudo de fase III (estudo RRA02997) randomizado, duplo-cego, multicêntrico, controlado com placebo foi conduzido com 203 voluntários adultos com hipertensão pulmonar estável (um braço com iloprost inalado: N = 101; outro braço com placebo n = 102). A iloprost inalada (ou placebo) foi adicionada à terapia em uso pelos voluntários, o que poderia incluir uma combinação de anticoagulantes, vasodilatadores (por exemplo, bloqueadores do canal de cálcio), diuréticos, oxigênio, e digitálicos, mas não PGI2 (prostaciclina ou seus análogos). 108 dos pacientes incluídos foram diagnosticados com hipertensão pulmonar primária, 95 foram diagnosticados com hipertensão pulmonar secundária, dos quais 56 foram associados com doença tromboembólica crônica, 34 com doença do tecido conjuntivo (incluindo CREST e esclerodermia) e 4 foram considerados relacionados a medicamentos supressores do apetite. A linha de base de valores do teste de caminhada de 6 minutos reflete uma limitação moderada ao exercício: no grupo iloprost a média foi de 332 metros (valor médio: 340 metros) e no grupo placebo a média foi de 315 metros (valor médio: 321 metros). No grupo iloprost, a dose diária média inalada foi de 30 microgramas (variação de 12,5-45 microgramas/dia). O “endpoint” de eficácia primário definido para este estudo, foi um critério de resposta combinado que consiste em melhora na capacidade de exercício (teste de caminhada de 6 minutos) em 12 semanas de, pelo menos, 10% versus valor basal, e melhora de pelo menos uma classe funcional NYHA, e nenhuma piora da hipertensão pulmonar ou morte a qualquer momento antes de 12 semanas.

A taxa de resposta à iloprost foi de 16,8% (17/101) e a taxa de resposta no grupo placebo foi de 4,9% (5/102) ($p = 0,007$).

No grupo iloprost, a alteração média do valor basal após 12 semanas de tratamento no teste de caminhada de 6 minutos foi um aumento de 22 metros (-3,3 metros no grupo placebo, sem dados por morte ou valores em falta).

No grupo iloprost a classe NYHA foi melhorada em 26% dos voluntários (placebo: 15%) ($p = 0,032$), inalterada em 67,7% dos voluntários (placebo: 76%) e piorou em 6,3% dos voluntários (placebo: 9%).

Parâmetros hemodinâmicos invasivos foram avaliados no início e após 12 semanas de tratamento.

Uma análise de subgrupo mostrou que no subgrupo de pacientes com hipertensão pulmonar secundária não foi observado efeito do tratamento quando comparado ao placebo no teste de caminhada de 6 minutos.

Um aumento médio no teste de caminhada de 6 minutos de 44,7 metros de um valor médio inicial de 329 metros contra uma alteração de -7,4 metros de um valor médio inicial de 324



metros no grupo placebo (sem dados por morte ou valores em falta), foi observado no subgrupo de 49 pacientes com hipertensão pulmonar primária que recebem tratamento de iloprosta inalada durante 12 semanas (46 pacientes no grupo placebo).

Em um pequeno estudo clínico (STEP) controlado com placebo, duplo-cego e randomizado, 34 pacientes tratados com bosentana 125 mg, duas vezes ao dia, por no mínimo 16 semanas, toleraram a associação com iloprosta inalável (até 5 microgramas, 6 a 9 vezes por dia, estando o paciente acordado). A média diária da dose inalada foi de 27 microgramas e o número médio de inalações de 5,6 vezes ao dia. A tendência do perfil de segurança em pacientes tratados concomitantemente com bosentana e iloprosta foi consistente com aquela observada em um estudo mais amplo de fase III com pacientes tratados somente com iloprosta.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

➤ Propriedades Farmacodinâmicas

A iloprosta, princípio ativo de Ventavis®, é um análogo sintético da prostaciclina. Os efeitos farmacológicos observados são:

- inibição da agregação e adesão plaquetária e da reação de liberação;
- dilatação das arteríolas e vênulas;
- aumento da densidade capilar e redução da permeabilidade vascular aumentada devido a mediadores como serotonina ou histamina na microcirculação;
- estímulo do potencial fibrinolítico endógeno;
- efeitos anti-inflamatórios, tais como inibição da adesão de leucócitos após lesão endotelial e do acúmulo de leucócitos em tecidos lesados; diminuição da liberação do fator de necrose tumoral.

➤ Propriedades Farmacocinéticas

Absorção

Foram observadas concentrações médias de picos séricos de cerca de 100 a 200 picogramas/mL ao término da inalação, quando iloprosta é administrada em pacientes com hipertensão pulmonar ou voluntários saudáveis (dose de iloprosta no bocal: 5 microgramas, tempo de inalação entre 4,6 – 10,6 minutos). Essas concentrações diminuem com meias-vidas entre aproximadamente 5 e 25 minutos. Dentro de 30 minutos a 2 horas após o término da inalação, iloprosta não é mais detectada no compartimento central (limite de quantificação 25 picogramas/mL).



Distribuição

Nenhum estudo foi realizado após a inalação.

Após a infusão intravenosa, o volume aparente de distribuição no estado de equilíbrio foi de 0,6 a 0,8 L/kg em voluntários saudáveis. A ligação de iloprostina à proteína plasmática total é independente da concentração na faixa de 30 a 3.000 picogramas/mL e totaliza aproximadamente 60%, dos quais 75% deve-se à ligação à albumina.

Metabolismo

Nenhum estudo para investigar o metabolismo da iloprostina foi realizado após a inalação de Ventavis® (iloprostina).

Entretanto, estudos *in vitro* sugerem que o metabolismo da iloprostina nos pulmões é similar tanto após administração intravenosa quanto inalação.

Após administração intravenosa, a iloprostina é extensivamente metabolizada por beta-oxidação da cadeia lateral de carboxila. Não há eliminação de substância inalterada. O metabólito principal é o tetranor-iloprostina, que é encontrado na urina na forma livre e conjugada. O tetranor-iloprostina é farmacologicamente inativo, como demonstrado em experimentos animais. Estudos *in vitro* revelaram que o metabolismo dependente do citocromo P450 desempenha apenas um pequeno papel na biotransformação da iloprostina.

Eliminação

Nenhum estudo foi realizado após a inalação.

Em indivíduos com funções hepática e renal normais, a eliminação de iloprostina após infusão intravenosa é caracterizada, na maioria dos casos, por perfil bifásico com meias-vidas médias de 3 a 5 minutos e de 15 a 30 minutos. A depuração total de iloprostina é de aproximadamente 20 mL/kg/minuto, o que indica uma contribuição extrahepática ao metabolismo de iloprostina. Um estudo de equilíbrio de massa foi realizado usando ³H-iloprostina em voluntários saudáveis. Após infusão intravenosa, a recuperação da radioatividade total é de 81%, e as recuperações respectivas na urina e nas fezes são de 68% e 12%. Os metabólitos são eliminados do plasma e com a urina em 2 fases para as quais foram calculadas meias-vidas de aproximadamente 2 e 5 horas (plasma) e 2 e 18 horas (urina).

- Características em grupos de pacientes específicos

Disfunção renal



Em um estudo com infusão intravenosa de iloprost, os pacientes com insuficiência renal em estágio avançado que foram submetidos à diálise intermitente apresentaram depuração significativamente mais baixa (clearance médio = 5 ± 2 mL/minuto/kg) do que aquela observada nos pacientes com insuficiência renal que não foram submetidos à diálise intermitente (clearance médio = 18 ± 2 mL/minuto/kg).

Disfunção hepática

Os níveis plasmáticos do fármaco são influenciados pelas alterações da função hepática, uma vez que iloprost é extensivamente metabolizada pelo fígado. Em um estudo com administração intravenosa, os resultados obtidos envolveram 8 pacientes com cirrose hepática. A depuração média de iloprost é estimada em 10 mL/minuto/kg.

Idade e gênero

O gênero não é de relevância clínica para a farmacocinética de iloprost. Não foi investigada a farmacocinética em pacientes idosos.

➤ **Dados de segurança pré-clínica**

Dados não clínicos revelaram não haver risco especial para o uso em humanos, baseado em estudos convencionais de segurança farmacológica, toxicidade por doses repetidas, genotoxicidade e potencial carcinogênico. Os efeitos somente foram observados nos estudos não clínicos em exposições consideradas excessivas em relação à exposição máxima humana, indicando pequena relevância no uso clínico.

➤ **Toxicologia reprodutiva**

Em estudos de embriotoxicidade e fetotoxicidade em ratos, a administração intravenosa contínua de iloprost causou anomalia das falanges únicas da pata dianteira em poucos fetos/filhotes, independentemente da dose. Estas alterações não são consideradas efeitos teratogênicos, mas estão mais provavelmente relacionadas ao retardamento do crescimento induzido pela iloprost na fase final da organogênese, devido a alterações hemodinâmicas na unidade fetoplacentária. Não foi observado distúrbio do desenvolvimento pós-natal e desempenho reprodutivo nos descendentes que foram levantados, indicando que o retardamento observado nos ratos foi compensado durante o desenvolvimento pós-natal. Em estudos de embriotoxicidade semelhantes realizados em coelhos e macacos não foram observadas estas anomalias digitais nem outras anomalias em macro estruturas, mesmo após níveis



consideravelmente mais elevados de dose, as quais excederam em várias vezes a dose utilizada em humanos.

Foi observada, em ratos, a passagem para o leite de níveis baixos de iloprostina e/ou metabólitos (menos de 1% da dose de iloprostina administrada por via intravenosa). Não foi observado distúrbio do desenvolvimento pós-natal e desempenho reprodutivo em animais expostos durante a lactação.

4. CONTRAINDICAÇÕES

- condições em que os efeitos de Ventavis® (iloprostina) sobre as plaquetas possam aumentar o risco de hemorragia (por exemplo, úlcera péptica ativa, trauma, hemorragia intracraniana);
- doença coronariana grave ou angina instável;
- infarto do miocárdio ocorrido nos últimos seis meses;
- insuficiência cardíaca descompensada caso o paciente não esteja sob rigorosa supervisão médica;
- arritmias graves;
- suspeita de congestão pulmonar;
- eventos cerebrovasculares (por exemplo, acidente vascular cerebral, ataque isquêmico transitório) ocorrido nos últimos três meses;
- hipertensão pulmonar devido à doença venosa oclusiva;
- defeitos valvulares congênicos ou adquiridos, com alterações clínicas relevantes da função do miocárdio não-relacionadas à hipertensão pulmonar;
- hipersensibilidade à iloprostina ou a qualquer outro componente da formulação de Ventavis® (iloprostina).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Ventavis® (iloprostina) não deve entrar em contato com a pele e os olhos. Deve-se evitar a ingestão oral de Ventavis® (iloprostina). As sessões de inalação devem ser realizadas utilizando somente o bocal de inalação; o uso de máscara facial deve ser evitado.

➤ Risco de síncope

Os médicos devem ser alertados quanto à presença de condições concomitantes ou medicamentos que possam elevar o risco de síncope (veja o item “Interações Medicamentosas”).



A síncope é também um sintoma comum da própria doença. Pacientes que apresentam síncope associada à hipertensão pulmonar devem evitar qualquer esforço excepcional, por exemplo, durante a prática de atividade física. Antes de iniciar a atividade física, pode ser útil fazer uma sessão de inalação. O efeito vasodilatador pulmonar da iloprostina inalada é de curta duração (uma a duas horas). A ocorrência aumentada de síncopes pode refletir falha terapêutica e/ou piora da doença. A necessidade de adaptar e/ou alterar a terapia deve ser considerada (veja o item “Reações Adversas”).

➤ **Hipotensão**

No início do tratamento é necessário o acompanhamento dos sinais vitais do paciente. Deve-se ter cuidado para evitar uma hipotensão adicional em pacientes com hipotensão sistêmica. O tratamento com Ventavis® (iloprostina) não deve ser iniciado em pacientes com pressão sanguínea sistólica inferior a 85 mmHg.

➤ **Broncoespasmo**

Pode haver risco de indução de broncoespasmo com a inalação de Ventavis® (iloprostina), especialmente em pacientes com hiper-reatividade brônquica (veja o item “Reações Adversas”). O benefício de Ventavis® (iloprostina) não foi estabelecido em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e asma grave.

Pacientes com infecção pulmonar aguda, DPOC e asma grave concomitantes devem ser cuidadosamente monitorados.

➤ **Doença pulmonar veno-oclusiva**

Deve-se considerar a possibilidade de existência de doença pulmonar veno-oclusiva associada se ocorrerem sinais de edema pulmonar quando iloprostina for administrada por inalação em pacientes com hipertensão pulmonar. O tratamento deve ser interrompido.

➤ **Pacientes com insuficiência renal e hepática**

Dados obtidos com administração intravenosa de iloprostina mostram que sua eliminação é reduzida em pacientes com disfunção hepática e em pacientes com insuficiência renal que necessitam de diálise (veja o subitem “Propriedades Farmacocinéticas”). É recomendável fazer um cauteloso ajuste da dose inicial, utilizando intervalos de dose de 3 – 4 horas (veja o item “Posologia e Modo de Usar”).



➤ Gravidez e lactação

- Gravidez

Não há dados suficientes do uso de Ventavis® (iloprost) em gestantes. Portanto, durante o tratamento com Ventavis® (iloprost), mulheres em idade fértil devem utilizar método contraceptivo eficaz. Se ocorrer gravidez, Ventavis® (iloprost) apenas deve ser utilizado após cuidadosa avaliação risco/benefício.

Mulheres com hipertensão pulmonar (HP) devem evitar engravidar, uma vez que a gestação pode levar à piora da doença e trazer risco para a vida.

Estudos em ratos com administração intravenosa contínua de iloprost mostraram anomalias digitais em alguns fetos/filhotes, independente da dose. Estes efeitos não são considerados como teratogênicos, mas estão provavelmente relacionados ao retardamento do crescimento induzido pela iloprost devido a alterações hemodinâmicas na unidade fetoplacentária e não foram observados em outras espécies (veja o subitem “Dados de Segurança Pré-clínica”). O risco potencial para humanos é desconhecido.

Categoria C - Não foram realizados estudos em animais e nem em mulheres grávidas; ou então, os estudos em animais revelaram risco, mas não existem estudos disponíveis realizados em mulheres grávidas.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

- Lactação

Não se sabe se a iloprost/metabolitos são excretados no leite materno. Há evidências de dados pré-clínicos que a iloprost e/ou seus metabolitos são excretados no leite em uma pequena quantidade (menos que 1% da dose de iloprost administrada por via intravenosa). Portanto, mulheres não devem amamentar durante o tratamento com Ventavis® (iloprost) (veja o subitem “Dados de Segurança Pré-clínica”).

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano. O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

➤ Crianças e adolescentes

0925-VV-LAB-100424-CCDS13



A experiência em crianças e adolescentes (pacientes abaixo de 18 anos de idade) é limitada. Desta forma, Ventavis® (iloprost) não é recomendado para uso nesta faixa etária.

➤ **Efeitos na habilidade de dirigir e operar máquinas**

Deve-se ter cuidado no início da terapia, até que os efeitos no paciente estejam determinados. Em pacientes com sintomas de hipotensão, como vertigem, a habilidade para dirigir ou operar máquinas pode estar seriamente afetada.

Informe ao seu paciente que ele deve evitar se levantar rapidamente, dirigir veículos e/ou operar máquinas, principalmente no início do tratamento ou quando houver aumento de dose.

Em caso de suspeita de dengue, ou quando associado a outros medicamentos que aumentem o efeito hemorrágico, a prescrição deste medicamento ou a manutenção do tratamento com ele deve ser reavaliada, devido a seu potencial hemorrágico.

Este medicamento contém 0,1% de álcool (etanol) e pode causar intoxicação, especialmente em crianças.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A iloprost pode aumentar o efeito anti-hipertensivo de agentes anti-hipertensivos e vasodilatadores (veja o item “Advertências e Precauções”).

É recomendada cautela no caso de coadministração de Ventavis® (iloprost) com agentes anti-hipertensivos ou vasodilatadores uma vez que pode ser necessário ajustar a dose.

Como a iloprost inibe a função das plaquetas, quando usada com anticoagulantes (como heparina, anticoagulantes tipo cumarina) ou outros inibidores da agregação plaquetária (como ácido acetilsalicílico, anti-inflamatórios não-esteroidais, inibidores não seletivos da fosfodiesterase, (por exemplo, teofilina, pentoxifilina, dipiridamol, trapidil, inibidores seletivos da fosfodiesterase III (PDE3) como amrinona, milrinona, cilostazol, anagrelida) e nitrovasodilatador), pode aumentar a inibição plaquetária mediada por iloprost, desta forma, aumentando o risco de sangramento (veja o item “Reações Adversas”).

É recomendado um cuidadoso monitoramento dos pacientes que utilizam anticoagulantes ou outros inibidores da agregação plaquetária de acordo com a prática médica.



Foi observado que o uso prévio de ácido acetilsalicílico via oral em doses de até 300 mg por dia, durante 8 dias, não interferiu com a farmacocinética de iloprosta.

Em estudos com animais, foi relatado que a administração de iloprosta pode resultar na redução da concentração plasmática no estado de equilíbrio do ativador tecidual de plasminogênio (t-PA).

Os resultados de estudos realizados em humanos demonstraram que infusões de iloprosta não afetam a farmacocinética de doses orais múltiplas de digoxina em pacientes e que iloprosta não apresenta qualquer interferência na farmacocinética de t-PA administrado concomitantemente.

Em experimentos com animais, o efeito vasodilatador de iloprosta é diminuído quando os animais são pré-tratados com glicocorticoides, enquanto o efeito de inibição da agregação plaquetária permanece inalterado. O significado deste resultado para o uso de Ventavis® (iloprosta) em humanos não é conhecido.

Apesar de não haver estudos clínicos disponíveis, as investigações *in vitro* sobre o potencial inibitório de iloprosta na atividade enzimática do citocromo P450 indicaram que não é esperada inibição relevante do metabolismo de fármacos por esta via devido ao uso de iloprosta.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O medicamento deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). O prazo de validade é de 48 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

➤ **Características organolépticas**

Ventavis® (iloprosta) é uma solução incolor e límpida.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

➤ **Método de administração**



A solução pronta para uso deve ser administrada com um dispositivo de inalação adequado (nebulizadores), conforme orientado no item “Instruções de uso”.

A terapia anteriormente seguida deve ser ajustada às necessidades individuais (veja o item “Interações medicamentosas”).

➤ **Doses recomendadas**

- **Adultos**

No início do tratamento com Ventavis® (iloprost), a primeira dose a ser inalada deve ser de 2,5 microgramas de iloprost (conforme liberado no bocal). Se esta dose for bem tolerada, deve-se aumentar a dose para 5,0 microgramas e mantê-la. Nos casos de baixa tolerabilidade da dose de 5,0 microgramas, a dose deve ser reduzida para 2,5 microgramas.

A dose por sessão de inalação deve ser administrada 6 a 9 vezes por dia, de acordo com a necessidade e tolerabilidade individual.

Dependendo da dose desejada no bocal e no nebulizador, a duração da sessão de inalação é de aproximadamente 4 a 10 minutos.

Duração do tratamento: O tratamento é de longo prazo.

➤ **Informações adicionais em populações especiais**

- **Crianças e adolescentes**

A experiência em crianças e adolescentes (pacientes abaixo de 18 anos de idade) é limitada. Desta forma, Ventavis® (iloprost) não é recomendado para uso nesta faixa etária.

- **Pacientes com insuficiência hepática**

A eliminação de iloprost é reduzida em pacientes com disfunção hepática (veja o subitem “Propriedades Farmacocinéticas”). Deve-se ter cuidado especial com esses pacientes durante o ajuste da dose inicial, a fim de evitar acúmulo indesejável ao longo do dia. Inicialmente, deverão ser administradas doses de 2,5 microgramas, com intervalos de 3 – 4 horas entre as doses (corresponde à administração máxima de 6 vezes ao dia). A seguir, os intervalos entre as doses poderão ser diminuídos cuidadosamente, com base na tolerabilidade individual. Se for indicado um novo aumento da dose, até um máximo de 5 microgramas, novamente deve-se optar inicialmente por intervalos de 3 – 4 horas entre as doses, que serão diminuídos posteriormente de acordo com a tolerabilidade individual. Devido à interrupção noturna da administração do medicamento, é improvável que ocorra acúmulo de iloprost após vários dias de tratamento.



- Pacientes com insuficiência renal

Não há necessidade de adaptar a dose em pacientes com depuração de creatinina > 30 mL/min (conforme determinado a partir da creatinina sérica, utilizando as fórmulas de Cockcroft e Gault). Nos estudos clínicos com Ventavis® (iloprost) não foram avaliados pacientes com depuração de creatinina ≤ 30 mL/min.

Baseado em dados obtidos com a administração intravenosa de iloprost, observou-se que a eliminação é reduzida em pacientes com insuficiência renal que necessitam de diálise. Para recomendação da dose, veja o subitem “Pacientes com insuficiência hepática”.

InSTRUÇÕES DE USO

Para cada sessão de inalação uma nova ampola de Ventavis® (iloprost) deve ser utilizada. O conteúdo da ampola deve ser completamente transferido para a câmara do nebulizador, imediatamente antes do uso.

A solução no nebulizador que não for utilizada em uma sessão de inalação deve ser descartada. Além disso, as instruções de higiene e limpeza dos nebulizadores fornecidas pelo fabricante do equipamento devem ser seguidas cuidadosamente.

Ventavis® (iloprost) não deve ser misturado com outro medicamento devido à ausência de estudos de compatibilidade.

➤ Uso com nebulizador

Os nebulizadores adequados para a inalação de iloprost devem liberar 2,5 microgramas ou 5 microgramas de iloprost no bocal em um período de aproximadamente 4 a 10 minutos. O diâmetro aerodinâmico mediano da massa do aerossol deve ser de 1 a 5 micrômetros.

Manter o ambiente onde a inalação é realizada bem ventilado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

➤ Resumo do perfil de segurança

Além dos efeitos locais resultantes da administração de iloprost por inalação, como tosse, as reações adversas com iloprost estão relacionadas com as propriedades farmacológicas das prostaglandinas. As reações adversas mais frequentemente observadas (≥ 20%) nos estudos clínicos incluem: vasodilatação, cefaleia e tosse. As reações adversas mais graves foram hipotensão, eventos hemorrágicos e broncoespasmo.



➤ **Lista tabulada de reações adversas**

As reações adversas observadas com Ventavis® (iloprost) estão listadas abaixo e foram classificadas de acordo com a Classificação por Sistema Corpóreo (MedDRA, versão 14.0). É utilizado o termo MedDRA mais apropriado para descrever uma determinada reação, seus sinônimos e condições relacionadas.

As reações adversas ao medicamento relatadas abaixo estão baseadas no conjunto de dados de estudos clínicos de fase II e III, envolvendo 131 pacientes recebendo Ventavis® (iloprost) 10 microgramas/mL e nos dados de vigilância pós-comercialização.

Reações adversas de estudos clínicos estão classificadas de acordo com sua frequência. Os grupos de frequência são definidos de acordo com a seguinte convenção:

Muito comum: $\geq 1/10$

Comum: $\geq 1/100$ a $<1/10$

As reações adversas identificadas somente durante o acompanhamento pós-comercialização, e para as quais a frequência não pôde ser estimada, estão listadas como desconhecidas.

Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas estão apresentadas em ordem decrescente de gravidade.

Tabela 1: Reações adversas reportadas em pacientes tratados com Ventavis® (iloprost)

| Classificação por sistema corpóreo (MedDRA) | Muito comum $\geq 1/10$ | Comum $\geq 1/100$ a $<1/10$ | Frequência desconhecida |
|--|---|--|--------------------------------|
| Distúrbios do sistema sanguíneo e sistema linfático | Eventos hemorrágicos *§ | | Trombocitopenia |
| Distúrbios do sistema imunológico | | | Hipersensibilidade |
| Distúrbios do sistema nervoso | Cefaleia | Tontura | |
| Distúrbios cardíacos | | Taquicardia Palpitações | |



| | | | |
|---|----------------------------|--|---|
| Distúrbios vasculares | Vasodilatação | Hipotensão* Síncope§ | |
| Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais | Dor no peito Tosse | Dispneia Dor faringolaríngea Irritação da garganta | Broncoespasmo*/sibilió Congestão nasal |
| Distúrbios gastrintestinais | Náusea | Diarreia Vômito Irritação da boca e língua incluindo dor | Disgeusia |
| Distúrbios da pele e tecido subcutâneo | | Erupção cutânea | |
| Distúrbios músculo-esqueléticos e dos tecidos conectivos | Dor no maxilar / Trismo | Dor nas costas | |
| Distúrbios gerais e condições no local da administração | Edema periférico§ | | |

* casos com risco para a vida e/ou fatais foram reportados

§ veja o item “Descrição de reações adversas selecionadas”

➤ Descrição de reações adversas selecionadas

Como esperado nos pacientes que apresentam hipertensão pulmonar, as síncope foram comuns e não diferiram significativamente na frequência entre os grupos de tratamento (veja o item “Advertências e Precauções”).

Eventos hemorrágicos (principalmente epistaxe e hemoptise) foram muito frequentes, como esperado nesta população de pacientes com grande proporção de pacientes que fazem uso concomitante de anticoagulantes. O risco de hemorragia pode aumentar em pacientes que receberem concomitantemente inibidores da agregação plaquetária ou anticoagulantes (veja o



item “Interações Medicamentosas”). Casos fatais de hemorragia cerebral e intracraniana foram relatados.

Edema periférico foi relatado nos estudos clínicos, em 12,2% dos pacientes que usaram iloprost e 16,2% dos pacientes que usaram placebo.

Edema periférico é um sintoma muito frequente da própria doença, mas pode também estar relacionado ao tratamento.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

➤ Sintomas

Casos de superdose foram relatados. Os sintomas frequentemente observados após a superdosagem são tonturas, dor de cabeça, rubor, náusea, dor no maxilar ou dor nas costas. Também é possível que ocorra hipotensão, aumento da pressão arterial, bradicardia ou taquicardia, vômitos, diarreia e dor nos membros.

➤ Terapia

Não é conhecido um antídoto específico. Interrupção da administração de iloprost, monitoramento e tratamento sintomático são recomendados.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.7056.0076

Produzido por:

Berlimed S.A.

Alcalá de Henares – Espanha

Importado e Registrado por:

0925-VV-LAB-100424-CCDS13



Bayer S.A.

Rua Domingos Jorge, nº 1.100
04779-900 – Socorro – São Paulo – SP
CNPJ nº 18.459.628/0001-15
SAC 0800 7021241
sac@bayer.com

Venda sob prescrição

Esta bula foi aprovada pela ANVISA 17/09/2025.



0925-VV-LAB-100424-CCDS13

0925-VV-LAB-100424-CCDS13



Bula Profissional - Histórico de Alteração da Bula

| Dados da submissão eletrônica | | | Dados da petição/notificação que altera bula | | | | Dados das alterações de bulas | | |
|-------------------------------|----------------|---|--|----------------|---|-------------------|--|------------------|----------------------------|
| Data do expediente | No. expediente | Assunto | Data do expediente | No. expediente | Assunto | Data de aprovação | Itens de bula | Versões (VP/VPS) | Apresentações relacionadas |
| 27/11/2018 | 1120018/18-9 | Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12 | Não Aplicável | Não Aplicável | Não Aplicável | Não Aplicável | Não Aplicável | VP/VPS | Solução 1 mL |
| 17/08/2020 | 2752100/20-1 | Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12 | 19/12/2019 | 3521145/19-8 | Ampliação do prazo de validade do medicamento | 20/07/2020 | 7. Cuidados de armazenamento do medicamento 9. Reações adversas | VPS | Solução 1 mL |
| 07/04/2021 | 1333278/21-3 | Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12 | 07/04/2021 | 1333278/21-3 | Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12 | 07/04/2021 | 9. Reações adversas | VPS | Solução 1 mL |

0925-VV-LAB-100424-CCDS13



| | | | | | | | | | |
|------------|--------------|---|------------|--------------|---|------------|--|--------|--------------|
| 15/09/2021 | 3651103/21-8 | Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12 | 15/09/2021 | 3651103/21-8 | Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12 | 15/09/2021 | Composição Dizeres legais | VP/VPS | Solução 1 mL |
| 23/09/2022 | 4732729/22-3 | Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12 | 23/09/2022 | 4732729/22-3 | Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12 | 23/09/2022 | Apresentação Composição 7.Cuidados de armazenamento do medicamento 8.Posologia | VP/VPS | Solução 1mL |
| 17/09/2025 | N/A | Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12 | 17/09/2025 | N/A | Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12 | 17/09/2025 | 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicament | VP | Solução 1mL |

0925-VV-LAB-100424-CCDS13



| | | | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|-----|--|
| | | | | | | | o pode me causar? Dizeres legais | | |
| | | | | | | | 5. Advertênci a s e Precauções 9. Reações Adversas Dizeres Legais | VPS | |