

Parcours de soins du patient porteur de Cancer broncho-pulmonaire (CBP)

« *Ce n'est pas le chemin qui est difficile, c'est la difficulté qui fait le chemin* ». (Proverbe africain)



F. ATOUI, R. BENALI
Pneumo-Phisiologie
Faculté de Médecine
Université Badji Mokhtar. Annaba

La lutte contre le cancer comprend aussi bien l'amélioration du taux de survie que la qualité de vie des patients.

Longtemps négligé devant l'urgence épidémiologique « Tuberculose », le cancer broncho-pulmonaire s'impose désormais en tant que problème de santé. Le cancer est une maladie sociétale. Parler de cancer, c'est parler de temporalité : délais, parcours, temps social, temps médical.

En effet, par sa fréquence, son caractère urgent, la possibilité d'une intervention, sa gravité, son exemplarité pédagogique et ses répercussions sociales, le CBP constitue un problème de santé publique.

A travers cet article, nous tenterons d'explicitier l'utilité d'un parcours de soins réfléchi, consenti par les différents partenaires pour assurer une accessibilité de tous les patients à des prises en charge de qualité.

Pour cela nous proposerons des stratégies de coopération en s'appuyant sur la description du rôle de chaque partenaire avec pour finalité l'enrichissement des outils méthodologiques du plan cancer.

La situation sanitaire actuelle marquée par les transitions démographique et épidémiologique, l'occidentalisation du style de vie, l'urbanisation et l'industrialisation intensive et anarchique, le tabagisme sans contrôle a conduit à une augmentation du nombre et de la mortalité par cancers.

La peste bleue (le tabac) a engendré une peur sociale ; la réponse des décideurs de santé était de mettre en place un dispositif structural pour prendre en charge ce

problème de santé et ainsi chroniciser la maladie. Mais ces dispositifs ne sont que des moyens et en aucun cas une finalité.

Les préoccupations médicales étaient quant à elle focalisées sur la réduction des délais de prise en charge pour une maladie « urgente », réduction dont l'impact sera conséquent et permettra une chronicisation de la maladie.

Décider d'un parcours de soins réfléchi, revient avant tout à définir ce concept de « parcours de soins ».

Ce dernier étant une organisation de soins visant une prise en charge optimale des maladies chroniques.

La prise en charge se voudra transversale, impliquant de multiples intervenants où médecins et patients s'associent pour une performance.

Le parcours de soins est ainsi guidé par le paramètre coût/efficacité et le changement de comportement ; il devra être centré par les réunions de concertations pluridisciplinaires et sera finalisé par le projet personnalisé de soins.

Que se passe-t-il dans la vraie vie ?

Dans la vraie vie, on retrouve ce qui existe dans beaucoup de pays : du retard pour référer, du retard pour les explorations ; ce qui entraîne du retard pour le diagnostic est donc pour la prise en charge avec pour conséquence, le soin d'une maladie désormais incurable chez des patients devenus au fil du temps « inopérables ».

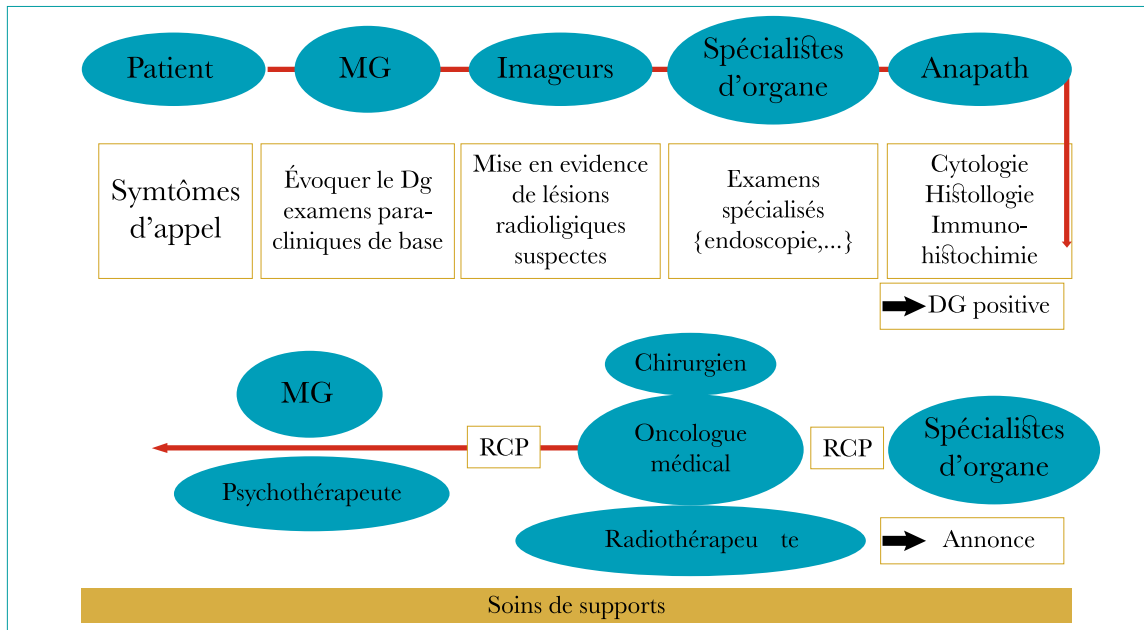


Schéma descriptif d'un parcours des soins d'un patient cancéreux (CBP)

Au début du parcours, le patient en manque d'informations ; sous estimant ses symptômes et culpabilisant pour un mal auto-infligé se décide enfin à consulter : (1^{er} retard).

Une fois face au médecin, il s'en remet à lui, à ses connaissances et compétences, mais souvent, le médecin généraliste, en bon praticien, commence par traiter les symptômes pour les soulager hésitant à demander des explorations ô combien onéreuses qu'il réserve aux échecs de primo-traitement. Une fois les explorations faites et la piste néoplasique entrevue, le patient est adressé à un médecin référent : (2^{ème} retard).

La limite des plateaux techniques, la cherté des explorations (secteur privé), la lenteur des rendez-vous et des retours d'interprétation (secteur public) sont autant de facteurs retardant le diagnostic ; de leur côté, les médecins spécialistes, eux aussi limités en plateau technique et tributaires des résultats complémentaires (imagerie et anatomopathologie) n'ont d'autres choix que de prendre leur mal en patience avant d'établir un diagnostic formel (3^{ème} retard).

Une fois le diagnostic confirmé, le type histologique déterminé, éventuellement le profil immuno-histochimique précisé, le bilan d'extension demandé, la stadification du cancer établie, le patient orienté vers la structure appropriée (service chirurgical, service d'oncologie ou de radiothérapie) et le rendez vous accordé, le patient continuera à accumuler autant de retard qui le conduiront vers l'issue fatale.

Or, peu de diagnostics de maladies respiratoires peuvent

prétendre, pour le malade, porter le même affect d'angoisse que celui du cancer bronchique. C'est pourquoi, dès que le doute est instauré, tous les efforts doivent être mis en œuvre pour réduire les délais jusqu'à la prise en charge.

Aussi, créer un système de santé approprié à ce nouvel état morbide devient une urgente nécessité et le **plan cancer** l'outil stratégique idoine. Il vient couronner le dispositif structurel et apporter une approche collégiale et mobilisatrice à condition d'être rationnel dans sa démarche, scientifique dans ses décisions et progressif dans son implantation pour une prise en charge globale et un accès pour tous.

La réussite du plan cancer dépendra de la qualité des outils méthodologiques implantés.

Aussi, dans le cadre de la pathologie cancéreuse, il est impératif de :

- **Promouvoir une nouvelle approche** : Centrée patient, Focalisée sur ses besoins, Coordinée avec les autres structures et autres acteurs de santé
- **Elaborer des instruments d'évaluation** : indicateurs d'impact, d'activité et de performance.
- **Implanter des supports d'information** rapides, fiables, générateurs d'information en temps réel pour une meilleure traçabilité.
- **Améliorer la prévention contre les facteurs de risque** (améliorer l'environnement, renforcer la lutte contre le tabac, dépistage des cancers prévalents, ...)

- **Quantifier les besoins et calculer les coûts** : équipes, médicaments, personnels,

- **Harmoniser la distribution des ressources et l'organisation des soins** (extension des activités aux hôpitaux régionaux).

Pour y arriver, la pluridisciplinarité, garante d'une prise en charge optimale et de qualité s'impose et l'approche à adopter devra être double :

- **Approche médicale** : articulée autour de la médecine basée sur les faits, appliquant les principes d'une médecine intégrative, de précision et centrée sur le patient pour une médecine personnalisée,

- **Approche managériale** : prônant le travail d'équipe et développant un mode de pensée nouveau (intégratif, précis, personnalisé, basée sur les faits).

Promouvoir la pluridisciplinarité passe inéluctablement par un changement du comportement des soignants face à une maladie contre laquelle « l'union fait la force. »

Pour cela, il faut :

- Mettre en commun les connaissances des différents acteurs de santé pour proposer le traitement le plus adapté,
- Faire preuve d'une certaine humilité et ne pas s'opposer au dialogue singulier,
- Laisser au malade le libre choix de son interlocuteur privilégié,
- Laisser au médecin la responsabilité de sa décision.

Comment impliquer le patient dans sa propre prise en charge ?

Impliquer le patient dans sa propre prise en charge, est un acte de réussite de la démarche du patient cancéreux et nécessite de prendre en considération le patient dans sa globalité, tant dans sa dimension biomédicale que dans ses dimensions psycho-sociales et affectives.

Pour y aboutir, il est nécessaire de :

- Tenir compte du profil du patient cancéreux qui développe un sentiment de culpabilité et de honte ; qui ressent différemment la sévérité des symptômes et qui porte la charge d'une grande détresse psychologique,
- Identifier des personnes de recours parmi lesquelles les infirmières semblent les plus habilitées
- Clarifier les rapports avec les médecins traitants,
- Développer, chez les praticiens, le sens de la concerta-

tion (patient, pairs, collaborateurs),

- Veiller à l'exécution des programmes de prévention prescrits notamment en termes de sensibilisation sur les méfaits du tabac.

Le profil psychique du patient est fondamental pour gérer sa crise biographique. En effet, deux principaux problèmes déstabilisent le patient cancéreux :

- **Un problème identitaire** : sentiment de marginalisation, d'expropriation de son propre corps par une maladie qui en prend le contrôle, et sentiment de soumission et de dépendance à autrui,

- **Un problème de changements** : physiques, subis par le patient, imposés par la maladie et ses traitements mais aussi psychiques, provoqués par une vie nouvelle avec bouleversement des projets futurs où le patient, en pleine obscurité, est à la recherche d'un rayon lumineux l'éclairant vers son futur immédiat.

La compréhension des différentes étapes de deuil face à la maladie permet au médecin et à l'équipe soignante une meilleure appréhension du patient afin de le motiver, le soutenir, le reconforter, l'aider à réagir pour aller de l'avant.

Quels acteurs de santé sont au premier plan du parcours de soin du cancéreux ?

Depuis peu, l'émergence d'un nouveau corps de métier prend place : celui de « l'infirmière coordinatrice » qui a initialement été introduit en Australie, puis en Grande Bretagne et en Suisse et qui a été intégré en France depuis le troisième plan cancer.

Le rôle de cette infirmière coordinatrice est d'être au début de la démarche diagnostique, d'assister et de traduire les propos du médecin lors de l'annonce ; elle assiste aux RCP, elle tient l'agenda du patient et le relance, elle le soutient et lui propose aide et soins de supports.

Et le médecin généraliste, quel rôle joue-t-il dans le parcours de soins du patient cancéreux ?

Le médecin généraliste joue le rôle d'interface entre le corps soignant et la société.

Il doit être porteur d'informations cognitives :

sciences de base pour la compréhension ; sciences bio-clinico-humaines pour l'exécution et l'application, sciences humaines pour le soutien, la gestion de

la temporalité du patient, la déculpabilisation et l'obtention de la résilience.

Il entre de plein droit dans le parcours de soins ; il assure la prise en charge psychologique et sociale du malade, l'assiste en cas de difficulté rencontrée avec un traitement ; il assure la coordination et la continuité des soins et reçoit des informations des médecins spécialistes et peut les contacter en cas de besoin.

Et les autres acteurs de santé, comment optimiser leur rôle ?

La cancérologie peut être un modèle pour d'autres

pathologies. Le fait de mutualiser nos efforts nous permet d'avancer plus rapidement, même s'il reste des obstacles à la mise en place effective de telles mesures. L'approche centrée sur le patient, focalisée sur ses besoins et animée par un médecin généraliste doit être de règle.

Des efforts devront être consentis par l'ensemble des intervenants du parcours de soins des cancéreux, du spécialiste d'organe au chirurgien en passant par l'imagerie, l'anatomopathologiste, l'oncologue, le radiothérapeute. Tous devront faire des concessions, tous devront procéder à un changement de comportement mais rien ne sera possible si les instances sanitaires, hospitalières et administratives n'abondent pas dans le même sens et ne répondent pas aux nouveaux besoins de santé engendrés par la pathologie cancéreuse.

La lutte contre le cancer (broncho-pulmonaire, en particulier) demande un effort collectif ; outre la mobilisation de notre système de santé, un appel à nos capacités d'innovation est requis. La concertation avec les personnes malades, leurs proches, les associations et la communauté médico-scientifique est le levier d'une action efficiente.

Souffrir d'un cancer, c'est lutter constamment contre des obstacles, des barrières, surmonter des épreuves, faire face à toutes sortes de situations plus délicates les unes que les autres et parfois résister et lutter sans pouvoir s'en extirper, avec pour conséquence, le soin d'une maladie devenue incurable chez des patients dont l'issue fatale est inéluctable.

Le soulagement des patients est devenu une priorité de tout soignant depuis le changement du paradigme de la médecine. « **Il ne s'agit plus seulement de lutter**

uniquement contre la mort mais aussi d'améliorer la qualité de vie des patients »

Pour cela, promouvoir les soins palliatifs, le suivi et l'accompagnement est indéfectible d'une prise en charge optimale et surtout humaniste de cette population de patients. A cet effet, l'idée est de :

- Développer les hôpitaux de jour, les hôpitaux de semaine.
- Implanter précocement les soins de support et assurer l'accompagnement des patients,
- Impliquer tous les soignants dans les soins palliatifs selon leur profil de poste,
- Solliciter les associations pour les aidants et les patients.

Conclusion :

Au fil de ce document, l'accent est mis sur la nécessité de maintenir une certaine qualité de vie au patient et à son entourage à toutes les étapes du parcours de soins du patient cancéreux. C'est cette préoccupation qui est au centre des stratégies thérapeutiques comprenant : soins de support et soins palliatifs, où l'anticipation du soulagement des symptômes physiques, des souffrances psychologiques et existentielles et des difficultés sociales doit être constante.

Bibliographie :

1. Bredin M, Corner J, Krishnasamy M, et al. Multicentre randomised controlled trial of nursing intervention for breathlessness in patients with lung cancer. *BMJ* 1999;318:901-4.
2. Moore S, Corner J, Haviland J, et al. Nurse led. follow up and conventional medical follow up in management of patients with lung cancer: Randomised trial. *BMJ* 2002;325:1145.
3. Moore S. A survey of nurse specialists working with patients with lung cancer. *Eur J Oncol Nurs* 2002; 6:169-75.
4. Rivera C, Cancalon C, Schmidt A et al. Parcours de soins des patients atteints de cancer bronchique traités chirurgicalement. *Revue des Maladies Respiratoires* Volume 30, numéro 7, pages 529-536 (septembre 2013).
5. Lachgar A, Sahli N, Toulba A et al. Cancer pulmonaire : parcours de soins au service de radiothérapie à l'institut national d'oncologie de Rabat. *Pan Afr Med J.* 2015; 21: 253.

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT Ventavis 10 microgrammes/ml, solution pour inhalation par nébuleuseur. **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** 1 ml de solution contient 10 microgrammes d'iloprost (sous forme d'iloprost trométamol). Une ampoule de 2 ml de solution contient 20 microgrammes d'iloprost. Excipient à effet notoire : Ethanol à 96% 0,81 mg/ml Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **3. FORME PHARMACEUTIQUE** Solution pour inhalation par nébuleuseur Solution limpide et incolore. **4. DONNEES CLINIQUES**
4.1 Indications thérapeutiques Traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire primitive dans le but d'améliorer la tolérance à l'effort et les symptômes chez les patients en classe fonctionnelle III. **4.2 Posologie et mode d'administration** Le traitement par Ventavis ne doit être instauré et surveillé que par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'hypertension pulmonaire. Ventavis est destiné à être administré par voie inhalée à l'aide d'un nébuleuseur (voir rubrique 6.6). Tout traitement concomitant devra être adapté au cas par cas (voir rubrique 4.5) **Posologie Adultes** Dose par séance de nébulisation Le traitement par Ventavis sera débuté avec une dose de 2,5 microgrammes d'iloprost (dose délivrée au niveau de l'embout buccal du nébuleuseur). Si cette dose est bien tolérée, les administrations suivantes seront réalisées à la dose de 5,0 microgrammes. Si la dose de 5,0 microgrammes est mal tolérée, elle sera ramenée à 2,5 microgrammes par nébulisation. **Mode d'administration** Les travaux menés avec deux nébuleuseurs à air comprimé, HaloLite et Prodose, ont mis en évidence des caractéristiques de nébulisation satisfaisantes pour l'administration de Ventavis. Avec ces deux appareils, le diamètre médian aérodynamique massique (MMAD) de l'aérosol d'iloprost délivré était compris entre 2,6 et 2,7 micromètres. Le contenu d'une ampoule de 2 ml de Ventavis, solution pour inhalation par nébuleuseur, sera versé dans la cuve du nébuleuseur immédiatement avant chaque séance de nébulisation. HaloLite et Prodose sont des appareils dosimétriques. La nébulisation s'interrompt automatiquement lorsque la dose pré-déterminée par la programmation de l'appareil a été délivrée. La durée de la nébulisation dépend de la fréquence respiratoire du patient.

Appareil	Dose d'iloprost délivrée au niveau de l'embout buccal	Durée de la nébulisation (valeur estimée pour une fréquence respiratoire de 15 mouvements par minute)
HaloLite	2,5 microgrammes 5 microgrammes	4 à 5 min 8 à 10 min
Prodose	2,5 microgrammes 5 microgrammes	4 à 5 min 8 à 10 min

Pour obtenir une dose de 5 microgrammes d'iloprost au niveau de l'embout buccal du nébuleuseur, il est recommandé de répéter deux fois de suite la nébulisation avec la programmation pré-déterminée pour la dose de 2,5 microgrammes avec le volume de remplissage correspondant au contenu d'une ampoule de 2 ml de Ventavis, solution pour inhalation par nébuleuseur identifiée par un code couleur composé de deux anneaux (blanc et rose). Venta-Neb, un nébuleuseur portable à ultrasons alimenté par batteries, présente également des caractéristiques de nébulisation satisfaisantes pour l'administration de Ventavis. Le MMAD mesuré de l'aérosol était de 2,6 micromètres. Le contenu d'une ampoule de 2 ml de Ventavis, solution pour inhalation par nébuleuseur, identifiée par un code couleur composé de deux anneaux (blanc et rose), sera versé dans la cuve du nébuleuseur immédiatement avant chaque séance de nébulisation. **Deux programmes peuvent être exécutés** : P1 Programme 1 : 5,0 microgrammes de substance active sur l'embout buccal 25 cycles de nébulisation. P2 Programme 2 : 2,5 microgrammes de substance active sur l'embout buccal 100 cycles de nébulisation. Le programme pré-réglé est sélectionné par le médecin. Venta-Neb invite le patient à inhaler par un signal optique et acoustique. La nébulisation s'interrompt automatiquement lorsque la dose pré-déterminée par la programmation de l'appareil a été délivrée. Pour obtenir la taille de gouttelettes optimale pour l'administration de Ventavis, il est nécessaire d'utiliser le déflecteur vert. Pour plus de détails, consulter le mode d'emploi du nébuleuseur Venta-Neb.

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

Le système I-Neb AAD est un nébuleuseur portable manuel à tamis vibrant (technologie VMT, Vibrating Mesh Technology). Des ultrasons génèrent un aérosol en entraînant la solution à travers le tamis libérant un aérosol selon des caractéristiques de nébulisation satisfaisantes pour l'administration de Ventavis. Le diamètre massique médian (DMMA) mesuré sur l'aérosol délivré à l'embout buccal a été de 2,1 micromètres. Ce nébuleuseur détermine en adéquation avec le mode d'inhalation, la durée requise pour qu'une dose pré-sélectionnée de 2,5 ou 5 microgrammes d'iloprost soit délivrée. La dose pré-sélectionnée du système I-Neb AAD est réglée par la cuve du nébuleuseur et le disque de contrôle correspondant. Il existe deux cuves différentes identifiées par un code couleur. Chacune des cuves dispose d'un disque de contrôle avec code couleur : La cuve avec le clapet rouge doit être utilisée avec le disque de contrôle rouge pour la dose de 2,5 microgrammes. La cuve avec le clapet violet doit être utilisée avec le disque de contrôle violet pour la dose de 5 microgrammes. Le contenu d'une ampoule de 1 ml de Ventavis, identifiée par un code couleur composé de deux anneaux (blanc et jaune), sera versé dans la cuve appropriée du nébuleuseur I-Neb AAD immédiatement avant chaque séance de nébulisation.

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

Les caractéristiques de l'aérosol délivré par le nébuleuseur I-Neb étant légèrement différentes de celles des aérosols délivrés avec les dispositifs HaloLite, Prodose et Venta-Neb, et la solution nébulisée étant délivrée plus rapidement (voir rubrique 5.2), les patients stabilisés avec un type de nébuleuseur ne doivent pas en changer sans avis médical. L'efficacité et la tolérance de l'iloprost inhalé n'ont pas été établies avec d'autres nébuleuseurs offrant des caractéristiques de nébulisation différentes. **Dose quotidienne** : Les séances de nébulisation seront répétées 6 à 9 fois par jour, en fonction de l'effet clinique attendu et de la tolérance du patient. **Durée du traitement** : La durée du traitement dépend de l'état clinique du patient et est déterminée par le médecin. Si l'état clinique du patient se détériore malgré ce traitement, l'administration intraveineuse de prostacycline doit être envisagée. **Patients atteints d'insuffisance hépatique** : L'élimination de l'iloprost est diminuée en cas d'insuffisance hépatique (voir rubrique 5.2). Afin d'éviter toute accumulation systémique du produit pendant la journée, la prudence s'impose chez ces patients lors de la phase initiale d'ajustement de la posologie. Il conviendra de débuter le traitement avec des doses de 2,5 microgrammes en séparant chaque séance de nébulisation d'une durée de 3 à 4 heures (soit six prises quotidiennes au maximum). L'intervalle entre les séances de nébulisation peut ensuite être raccourci sous surveillance de la tolérance individuelle. Si la dose doit être augmentée jusqu'à 5,0 microgrammes, il conviendra lors de la mise en route du traitement de respecter un intervalle de 3 à 4 heures entre chaque séance de nébulisation, qui pourra ensuite être raccourci en fonction de la tolérance individuelle. Après plusieurs jours de traitement, l'accumulation systémique de l'iloprost est peu probable du fait de l'interruption des prises pendant la nuit. **Patients atteints d'insuffisance rénale** : Il n'est pas nécessaire d'ajuster les doses chez les patients ayant une clairance de la créatinine > 30 ml/min (valeur déterminée à partir de la créatininémie en utilisant la formule de Cockcroft et Gault). Les essais cliniques menés n'ont pas inclus de patient présentant une clairance de la créatinine ≤ 30 ml/min. Les données acquises avec l'administration de l'iloprost par voie intraveineuse montrent une diminution de

l'élimination de l'iloprost chez les patients présentant une insuffisance rénale nécessitant une dialyse. Par conséquent, la dose sera adaptée en suivant les mêmes recommandations que celles préconisées en cas d'insuffisance hépatique (cf. paragraphe ci-dessus). **Population pédiatrique** : Aucune étude contrôlée spécifique n'a été menée avec Ventavis dans la population pédiatrique. **4.3 Contre-indications** – Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients (voir rubrique 6.1). – Pathologies au cours desquelles le risque hémorragique peut être majoré par les effets de Ventavis sur les plaquettes (telles que : ulcères gastro-duodénaux en évolution, traumatismes, hémorragie intracrânienne). – Coronaropathie sévère ou angor instable ; – Infarctus du myocarde au cours des 6 mois précédents ; – Insuffisance cardiaque décompensée hors d'une surveillance médicale étroite ; – Troubles du rythme sévères. – Troubles vasculaires cérébraux (tels que : accident ischémique transitoire, accident vasculaire cérébral) au cours des 3 mois précédents. – Hypertension pulmonaire liée à une maladie veino-occlusive. – Anomalie valvulaire congénitale ou acquise avec troubles de la fonction myocardique cliniquement significatifs non liés à l'hypertension pulmonaire. **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi** L'utilisation de Ventavis est déconseillée chez les patients atteints d'hypertension pulmonaire instable avec insuffisance cardiaque droite évoluée. En cas de détérioration ou d'aggravation de l'insuffisance cardiaque droite, le relais par un autre traitement devra être envisagé. La pression artérielle systémique devra être surveillée lors de la mise en route du traitement par Ventavis. Afin d'éviter le risque d'hypotension, la prudence est notamment recommandée en cas de pression artérielle systémique basse, d'hypotension orthostatique ou de traitements en cours par des médicaments pouvant diminuer la pression artérielle systémique. Le traitement par Ventavis ne doit pas être instauré chez des patients dont la pression artérielle systolique est inférieure à 85 mmHg. Il convient de rester vigilant quant à l'existence d'affections intercurrentes ou de traitements concomitants susceptibles de majorer le risque d'hypotension et de syncope (voir rubrique 4.5). L'effet vasodilatateur pulmonaire de l'iloprost inhalé est de courte durée (une à deux heures). La syncope est un symptôme fréquent de la maladie elle-même et peut également survenir sous traitement. Les patients présentant des syncopes en rapport avec l'hypertension pulmonaire doivent éviter tout effort inhabituel, notamment pendant leurs activités physiques. Une inhalation peut être utile avant tout exercice physique. L'augmentation de la fréquence de survenue de syncopes peut traduire un échappement thérapeutique, un manque d'efficacité et/ou une détérioration de la maladie. Il faut alors envisager un ajustement et/ou le changement du traitement (voir rubrique 4.8). L'inhalation de Ventavis peut induire le risque de survenue de bronchospasme, en particulier chez les patients présentant une hyperréactivité bronchique (voir rubrique 4.8 Effets indésirables). En outre, le bénéfice de Ventavis n'est pas établi en cas de broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) ou d'asthme sévère associé à l'hypertension artérielle pulmonaire. La nébulisation chez les patients présentant une infection pulmonaire aiguë, une BPCO ou un asthme sévère devra être réalisée sous surveillance. En cas de survenue de signes d'œdème pulmonaire lors de l'inhalation d'iloprost par des patients présentant une hypertension pulmonaire, la possibilité d'une occlusion veineuse pulmonaire associée doit être envisagée. Le traitement doit être arrêté. En cas d'interruption du traitement par Ventavis, le risque d'effet rebond ne peut être formellement exclu. Une surveillance étroite des patients est de rigueur en cas d'arrêt de l'iloprost et le relais par un autre traitement doit être envisagé chez les patients présentant un état clinique critique. Les données acquises avec l'administration intraveineuse de l'iloprost montrent une diminution de l'élimination en cas d'altération de la fonction hépatique et chez les insuffisants rénaux dialysés (voir rubrique 5.2). L'initiation du traitement devra être prudente. Il est recommandé de respecter un intervalle de 3 à 4 heures entre les prises (voir rubrique 4.2). L'administration orale prolongée d'iloprost clathrate à des chiens pendant une durée atteignant un an s'est accompagnée d'une légère augmentation de la glycémie à jeun. Il n'est pas exclu qu'il en soit de même chez l'homme en cas de traitement prolongé par Ventavis. Pour éviter toute exposition accidentelle, il est recommandé d'utiliser Ventavis avec des nébuleuseurs déclenchés par l'inspiration (tels que HaloLite/Prodose, I-Neb) et dans une pièce bien ventilée. La solution de Ventavis pour inhalation par nébulisation ne doit pas entrer en contact avec la peau et les yeux ; l'ingestion orale de Ventavis doit être évitée. L'inhalation du produit devra être réalisée uniquement à l'aide d'un embout buccal, en évitant toute administration par l'intermédiaire d'un masque facial. **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction** L'iloprost peut potentialiser l'effet des agents vasodilatateurs et antihypertenseurs, et ainsi favoriser le risque d'hypotension (voir rubrique 4.4). La prudence est recommandée en cas d'administration concomitante de Ventavis et d'autres agents antihypertenseurs ou vasodilatateurs, une adaptation de la posologie pouvant alors être nécessaire. Compte tenu de l'effet inhibiteur de l'iloprost sur les fonctions plaquettaires, son association avec des anticoagulants (comme l'héparine ou les coumariniques) ou d'autres inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire (comme l'acide acétylsalicylique, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, la ticlopidine, le clopidogrel et les antagonistes de la glycoprotéine IIb/IIIa tels que abciximab, eptifibatid et tirofiban) est susceptible de majorer le risque hémorragique. Une surveillance attentive des patients sous anticoagulants ou autres inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire, selon les modalités conventionnelles de la pratique médicale, est recommandée. La perfusion intraveineuse d'iloprost n'a aucun effet sur la pharmacocinétique de la digoxine lorsqu'elle est administrée en doses répétées par voie orale ou sur celle de l'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA) lors d'une administration concomitante aux patients. Bien qu'aucune étude clinique n'ait été réalisée, des études in vitro étudiant le potentiel inhibiteur de l'iloprost sur l'activité des enzymes du cytochrome P450 n'ont pas mis en évidence d'effet prédictif d'une inhibition significative du métabolisme des médicaments subissant cette voie de dégradation. **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement** **Fertilité** Les études menées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères de l'iloprost sur la fertilité. **Grossesse** Les études menées chez l'animal ont mis en évidence des effets sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Il existe peu de données sur l'utilisation de l'iloprost chez la femme enceinte. Il convient néanmoins de prendre en considération le bénéfice du traitement et l'utilisation de Ventavis pourra être envisagée chez les femmes qui décident de poursuivre leur grossesse malgré les risques encourus en cas d'hypertension artérielle pulmonaire. **Allaitement** Le passage de l'iloprost et/ou de ses métabolites dans le lait maternel n'a pas été évalué. De très faibles concentrations d'iloprost ont été retrouvées dans le lait chez les rates (voir rubrique 5.3). L'éventualité d'un risque pour l'enfant allaité ne pouvant être exclue, il est préférable de ne pas allaiter pendant le traitement par Ventavis. **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines** La prudence est de rigueur en début du traitement et jusqu'à ce que la tolérance individuelle du patient soit déterminée. Chez les patients présentant une hypotension systémique symptomatique avec des sensations vertigineuses, l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines peut être fortement altérée. **4.8 Effets indésirables** **Résumé du profil de sécurité** Les effets indésirables résultent de l'effet local lié à l'administration par inhalation de l'iloprost, telle qu'une toux, et de l'activité liée aux propriétés pharmacologiques des prostacyclines. Les effets indésirables observés le plus fréquemment (≥20 %) dans les essais cliniques étaient : vasodilatation (dont hypotension), céphalées et toux. Les effets indésirables les plus graves ont été : hypotension, accidents hémorragiques et bronchospasme. **Tableau récapitulatif des effets indésirables** Les effets indésirables rapportés ci-dessous sont issus des données regroupées à partir des essais cliniques de phase II et de phase III qui ont inclus 131 patients traités avec l'iloprost et des données de pharmacovigilance. Les fréquences des effets indésirables sont définies comme suit : très fréquent (≥1/10) et fréquent (≥1/100, <1/10). Les effets indésirables rapportés depuis la commercialisation et dont la fréquence ne peut être estimée à partir des données issues des essais cliniques, figurent dans la colonne intitulée « Fréquence indéterminée ». Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Classe de systèmes d'organes (MedDRA)	Fréquent (≥1/10)	Très fréquent (≥1/100, <1/10)	Fréquence indéterminée
Troubles hématologiques et du système lymphatique	Accidents hémorragiques [§]		Thrombopénie
Troubles du système immunitaire			Hypersensibilité
Troubles du système nerveux	Céphalées	Etourdissements	

Troubles du système vasculaire	Vasodilatation	Syncope (voir rubrique 4.4), Hypotension*	
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Sensation de gêne/douleur thoracique Toux	Dyspnée Douleurs laryngopharyngées Irritation laryngopharyngée	Bronchospasme* (voir rubrique 4.4)/Sibilants
Troubles gastro-intestinaux	Nausées	Diarrhée Vomissements Irritations (incluant des douleurs) au niveau de la bouche et de la langue	Dysgueusie
Troubles cutanés et du tissu sous-cutané		Rash cutané	
Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctival	Douleur des mâchoires/trismus		

* Des cas ayant engagé le pronostic vital et/ou fatals ont été rapportés. §* Les manifestations hémorragiques (épistaxis et hémoptysie, principalement) ont été très fréquentes, comme cela est attendu dans cette population sous traitement anticoagulant associé (voir rubrique 4.5). Les cas fatals ont inclus des hémorragies cérébrales et intracrâniennes. **Description de certains effets indésirables particuliers** Les syncopes sont une manifestation fréquente de la maladie elle-même, mais elles peuvent également survenir sous traitement. L'augmentation de la fréquence des syncopes doit faire évoquer une aggravation de la maladie ou un manque d'efficacité du médicament (voir rubrique 4.4). Les œdèmes périphériques sont une manifestation très fréquente de la maladie elle-même, mais ils peuvent également survenir sous traitement. La fréquence des œdèmes périphériques doit faire évoquer une aggravation de la maladie ou un manque d'efficacité du médicament. **4.9 Surdosage** Symptômes Aucun cas de surdosage n'a été rapporté. En cas de surdosage, peuvent survenir : hypotension, malaise vagal ainsi que céphalées, bouffées vasomotrices, nausées, vomissements et diarrhée. Peuvent également être observées : augmentation de la pression artérielle, bradycardie ou tachycardie, douleurs dans les membres ou le dos.

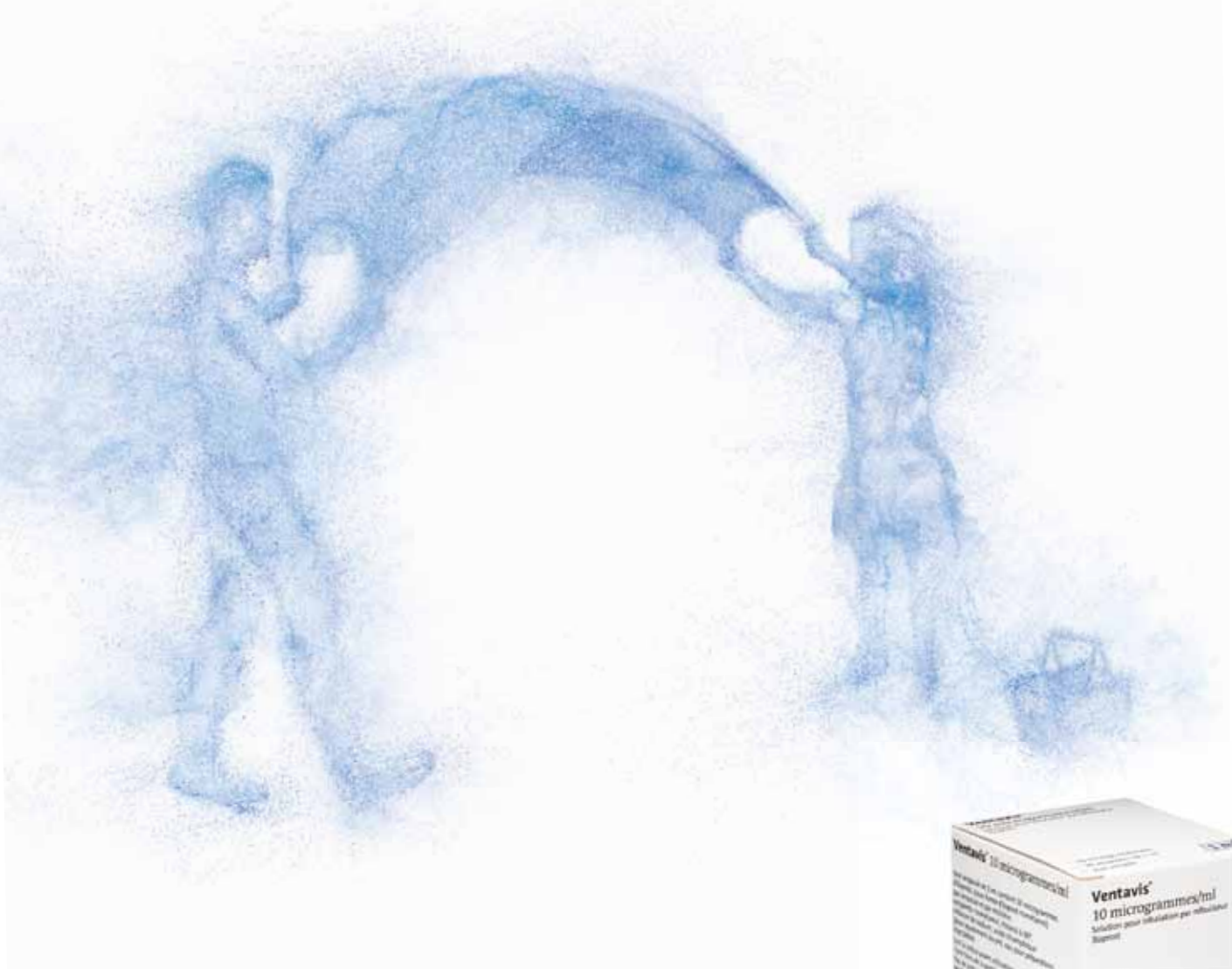
Conduite à tenir Aucun antidote n'est connu. En cas de surdosage, il conviendra d'interrompre la nébulisation, d'assurer une surveillance clinique et d'instaurer un traitement symptomatique si besoin. **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES** **5.1 Propriétés pharmacodynamiques** Classe pharmacothérapeutique : anti-agrégants plaquettaires, à l'exception de l'héparine, code ATC : B01AC11 L'autorisation de mise sur le marché a été délivrée à ce médicament « sous circonstances exceptionnelles ». Cela signifie qu'en raison de la rareté de la maladie dans laquelle il est indiqué, il n'a pas été possible d'obtenir des informations complètes concernant ce médicament. L'Agence européenne des médicaments réévaluera chaque année toute nouvelle information qui pourrait être disponible, et, si nécessaire, ce RCP sera mis à jour. L'iloprost, principe actif de Ventavis, est un analogue synthétique de la prostacycline. Les effets pharmacologiques suivants ont été observés in vitro : • Inhibition de l'agrégation, de l'adhésion et de la sécrétion plaquettaire • Dilatation des artérioles et des veinules • Augmentation de la densité capillaire et diminution de l'hyperperméabilité vasculaire induite par des médiateurs tels que la sérotonine ou l'histamine dans la microcirculation • Stimulation du potentiel fibrinolytique endogène Les effets pharmacologiques après inhalation de Ventavis sont les suivants : Vasodilatation directe au niveau de la circulation artérielle pulmonaire, entraînant une amélioration significative de la pression artérielle pulmonaire, de la résistance vasculaire pulmonaire et du débit cardiaque, ainsi que de la saturation de l'oxygène dans le sang veineux mêlé. Dans une étude randomisée de faible effectif, et conduite de façon contrôlée en double aveugle contre placebo sur une durée de 12 semaines, (Etude STEP), 34 patients initialement traités par bosentan 125 mg deux fois par jour depuis au moins 16 semaines et dont l'état clinique était hémodynamiquement stable avant inclusion, ont bien toléré l'association d'iloprost inhalé (jusqu'à 5 microgrammes 6 à 9 fois par jour durant les heures d'éveil). La moyenne de la dose quotidienne inhalée était de 27 microgrammes et la moyenne du nombre d'inhalations par jour était de 5,6. Les effets indésirables aigus chez les patients recevant de façon concomitante le bosentan et l'iloprost correspondaient à ceux observés au cours d'une étude de phase III sur un plus large effectif de patients et au cours de laquelle les patients n'étaient traités que par l'iloprost. Il ne peut être tiré de conclusion fiable concernant les données d'efficacité de cette association compte tenu de la courte durée de l'étude et de la faible taille de l'échantillon étudié. Aucune donnée clinique comparant directement, chez un même patient, la réponse hémodynamique aiguë à l'iloprost administré par voie intraveineuse et en inhalation n'est actuellement disponible. Les variations hémodynamiques observées sont en faveur d'une réponse aiguë, avec effet préférentiel de l'iloprost lorsqu'il est administré par voie inhalée sur les vaisseaux pulmonaires. L'effet vasodilatateur pulmonaire d'une inhalation unique disparaît en une à deux heures. La valeur pronostique de ces observations hémodynamiques aiguës est cependant limitée car la réponse en aiguë n'est pas toujours corrélée avec un bénéfice à long terme d'un traitement par l'iloprost inhalé. Données d'efficacité chez des patients adultes atteints d'hypertension artérielle pulmonaire : Une étude de phase III, randomisée, en double aveugle, multicentrique, contrôlée versus placebo (étude RRA02997) a été conduite chez 203 patients adultes (iloprost inhalé : n=101, placebo : n=102) présentant une hypertension pulmonaire stable. L'iloprost inhalé (ou le placebo) venait s'ajouter aux différents traitements déjà utilisés par le patient et pouvant inclure des anti-coagulants, vasodilatateurs (ex : inhibiteurs calciques), diurétiques, oxygène, digitaux mais pas de PGI2 (prostacycline ou ses analogues). Parmi les patients inclus, 108 patients présentaient une hypertension artérielle pulmonaire primitive, 95 une hypertension artérielle pulmonaire secondaire associée, pour 56 d'entre eux, à une maladie thromboembolique chronique, pour 34 d'entre eux, à une connectivite (incluant CREST et sclérodémie) et pour 4 d'entre eux à la prise d'anorexigène. Les valeurs du test de marche à 6 minutes à l'inclusion ont révélé une limitation modérée de la capacité à l'effort : valeur moyenne : 332 mètres dans le groupe iloprost (valeur médiane : 340 mètres) et 315 mètres dans le groupe placebo (valeur médiane : 321 mètres). Dans le groupe iloprost, la valeur médiane de la dose quotidienne inhalée était de 30 microgrammes (valeurs extrêmes : 12,5 et 45 microgrammes/jour). Le critère principal d'efficacité défini pour cette étude était un critère combiné associant : une amélioration par rapport à la valeur initiale d'au moins 10% de la capacité à l'effort (mesurée par un test de marche à 6 minutes) à 12 semaines, une amélioration par rapport à la valeur initiale d'au moins une classe sur la classification NYHA à 12 semaines et l'absence d'aggravation de l'hypertension pulmonaire ou de décès durant ces 12 semaines. Sur ce critère combiné, le taux de réponses était de 16,8% (17/101) dans le groupe iloprost et de 4,9% (5/102) dans le groupe placebo (p=0,007). Le test de marche à 6 minutes était augmenté en moyenne de 22 mètres après 12 semaines de traitement dans le groupe iloprost (-3,3 mètres dans le groupe placebo ; analyse réalisée sans valeur substitutive pour les décès ou les valeurs manquantes dans chacun des groupes). Dans le groupe iloprost, la classe NYHA a été améliorée chez 26% des patients (placebo 15%) (p=0,032), inchangée chez 67,7% des patients (placebo 76%) et diminuée chez 6,3% des patients (placebo 9%). Les paramètres hémodynamiques invasifs ont été mesurés au début et après 12 semaines de traitements. L'analyse en sous-groupes a montré l'absence d'effet du traitement comparativement au placebo sur le test de la marche à 6 minutes pour le sous groupe de patients présentant une hypertension pulmonaire secondaire. Une augmentation moyenne de la distance parcourue en 6 minutes de 44,7 mètres par rapport à une valeur moyenne à l'inclusion de 329 mètres était retrouvée après 12 semaines de traitement par iloprost inhalé dans le sous- groupe de 49 patients présentant une hypertension pulmonaire primitive. Dans le groupe placebo, la variation observée par rapport à la valeur initiale moyenne de 324 mètres était de -7,4 mètres (analyse réalisée sans valeur substitutive pour les décès ou les données manquantes dans chacun des groupes). Aucune étude n'a été réalisée avec Ventavis dans l'hypertension pulmonaire chez l'enfant. **5.2 Propriétés pharmacocinétiques** Absorption Après administration d'iloprost par inhalation chez des patients atteints d'hypertension pulmonaire (dose d'iloprost délivrée au niveau de l'embout buccal : 5 microgrammes), les concentrations sériques maximales d'iloprost mesurées en fin d'inhalation ont été de 100 à 200 picogrammes/ml. Elles diminuaient ensuite avec des demi-vies comprises entre environ 5 et 25 minutes. Dans les 30 à 60 minutes suivant la fin de l'inhalation, l'iloprost n'est plus décelable dans le compartiment central (limite de quantification : 25 picogrammes/ml).

Distribution Aucune étude de la distribution n'a été effectuée après inhalation. Après perfusion intraveineuse chez des volontaires sains, le volume de distribution apparent à l'état stable était de 0,6 à 0,8 l/kg. La fixation de l'iloprost aux protéines plasmatiques totales est indépendante de la concentration entre 30 et 3000 picogrammes/ml et se situe autour de 60 %, dont 75 % liés à l'albumine. Métabolisme Aucune étude du métabolisme de l'iloprost après inhalation de Ventavis n'a été effectuée. Après administration intraveineuse, l'iloprost est largement métabolisé par beta-oxydation de la chaîne latérale carboxylique. L'iloprost n'est pas éliminé sous forme inchangée. Son principal métabolite est le tétranor-iloprost, qui est retrouvé dans les urines sous forme libre et conjuguée. Les études animales ont montré que le tétranor-iloprost est pharmacologiquement inactif. Les résultats d'études in vitro suggèrent que la voie de métabolisme du CYP450 ne joue qu'un rôle mineur dans la biotransformation de l'iloprost. D'autres études in vitro indiquent que le métabolisme pulmonaire de l'iloprost est similaire après administration par voie intraveineuse ou par inhalation. Élimination Aucune étude de l'élimination n'a été effectuée après inhalation. Chez des sujets dont les fonctions hépatiques et rénales sont normales, l'élimination de l'iloprost après perfusion intraveineuse se caractérise dans la plupart des cas par un schéma biphasique avec des demi-vies moyennes de 3 à 5 minutes et 15 à 30 minutes respectivement. La clairance totale de l'iloprost est de l'ordre de 20 ml/kg/min, ce qui suggère une contribution extrahépatique dans le métabolisme de l'iloprost. Une étude d'équilibre des masses a été réalisée à l'aide de 3H-iloprost chez des sujets sains. Après perfusion intraveineuse, la récupération de la radioactivité totale a été de 81 %, et les récupérations dans l'urine et les fèces ont été de 68 % et 12 % respectivement. Les métabolites sont éliminés du plasma et de l'urine en 2 phases, dont les demi-vies calculées sont d'environ 2 et 5 heures (plasma) et 2 et 18 heures (urine). Caractéristiques pharmacocinétiques après utilisation des différents nébuliseurs Une étude croisée randomisée menée chez 20 hommes adultes sains a étudié les caractéristiques pharmacocinétiques du Ventavis (5 microgrammes d'iloprost) après inhalation à l'aide du nébuliseur I-Neb AAD par comparaison avec le nébuliseur Prodose (programmation avec le disque de 5 microgrammes). Les concentrations plasmatiques maximales (Cmax) observées étaient plus élevées et atteintes plus rapidement (Tmax) après inhalation de Ventavis nébulisé par le nébuliseur I-Neb AAD par rapport au nébuliseur Prodose. De même, les expositions systémiques, mesurées par le calcul de l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques après nébulisation (ASC 0-t) étaient plus élevées avec le nébuliseur I-Neb AAD. Les résultats pharmacocinétiques reflètent les légères différences observées sur les caractéristiques des nébulisateurs in vitro avec ces deux nébuliseurs (voir rubrique 4.2).

Paramètres pharmacocinétiques de l'iloprost après inhalation de 5 microgrammes d'iloprost à l'aide du nébuliseur I-Neb AAD par comparaison avec le nébuliseur Prodose			
	Cmax (pg/ml) moyenne géométrique (CV en %)	Tmax (h), médiane (intervalle)	ASC(0-t) (pg.h/ml) moyenne géométrique (CV en %)
I-Neb Prodose	119 (41,2 %) 80,0 (46,7 %)	0,147 (0,086–0,268) 0,183 (0,133–0,279)	28,9 (47,4 %) 18,7 (50,5 %)

ASC(0-t) = aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps entre T0h et la dernière concentration sérique mesurable CV = coefficient de variation **Populations particulières de patients insuffisance rénale** Une étude par perfusion intraveineuse de l'iloprost a montré que la clairance du médicament est significativement plus faible chez des patients atteints d'insuffisance rénale au stade terminal et en dialyse discontinue (CL moyenne = 5 ± 2 ml/minute/kg) que chez des insuffisants rénaux non dialysés (CL moyenne = 18 ± 2 ml/minute/kg). **Insuffisance hépatique** L'iloprost étant intensément métabolisé au niveau hépatique, les altérations des fonctions hépatiques influent sur les concentrations plasmatiques du produit. Au cours d'une étude par voie intraveineuse, les résultats obtenus chez 8 patients atteints de cirrhose hépatique ont permis d'estimer la clairance moyenne à 10 ml/minute/kg. Age et sexe Il n'a pas été mis en évidence de retentissement ni de l'âge ni du sexe sur la pharmacocinétique de l'iloprost. **5.3 Données de sécurité préclinique Toxicité systémique** Au cours des études de toxicité aiguë, l'administration par voie orale et intraveineuse d'iloprost en dose unique a entraîné des symptômes sévères d'intoxication ou la mort des animaux (IV) à des posologies environ deux fois plus élevées que la dose thérapeutique intraveineuse. Du fait de la forte activité pharmacologique de l'iloprost et compte tenu des doses unitaires utilisées pour l'usage thérapeutique, les résultats observés lors des études de toxicité aiguë ne sont pas prédictifs d'un risque d'effets indésirables en administration aiguë chez l'homme. Comme attendu avec une prostacycline, l'iloprost a entraîné des effets hémodynamiques (vasodilatation, rougeur cutanée, hypotension, inhibition des fonctions plaquettaires, détresse respiratoire) et des signes généraux d'intoxication, tels qu'apathie, troubles de la marche et modifications posturales. La perfusion intraveineuse/sous cutanée continue d'iloprost pendant des périodes allant jusqu'à 26 semaines chez des rongeurs et des non rongeurs n'a pas provoqué de toxicité organique à des doses 14 à 47 fois supérieures à l'exposition systémique chez l'homme. Les seules observations ont été les effets pharmacologiques attendus : hypotension, rougeur cutanée, dyspnée, accélération de la motilité intestinale. Selon les valeurs de Cmax chez le rat, l'exposition systémique lors de ces études par voie parentérale était environ 3,5 fois supérieure à l'exposition maximale pouvant être atteinte après une inhalation. Cette dose maximale de 48,7 microgrammes/kg/jour a également constitué la dose sans effet indésirable (NOAEL, "no observed adverse effect level") évaluée lors des études de toxicité de l'iloprost par inhalation chez le rat, allant jusqu'à 26 semaines. L'exposition systémique après inhalation, calculée sur la base des valeurs de la surface sous courbe (SSC) chez le rat, était environ 13 fois supérieure à l'exposition thérapeutique correspondante chez l'homme. Potentiel génotoxique et tumorigène Les études in vitro (sur bactéries, cellules de mammifères et lymphocytes humains) et in vivo (test du micronucleus) sur les effets génotoxiques n'ont pas mis en évidence de potentiel mutagène. Aucun potentiel tumorigène de l'iloprost n'a été observé au cours des études menées chez le rat et la souris. **Toxicité sur la reproduction** Au cours des études de toxicité embryofœtale chez le rat, l'administration intraveineuse continue d'iloprost a entraîné des anomalies non dose-dépendantes de phalanges uniques des pattes antérieures chez certains fœtus/petits. Ces altérations ne sont pas considérées comme des effets tératogènes, mais sont plus probablement liées à l'induction par l'iloprost d'un retard de croissance au cours de la phase finale de l'organogénèse, en raison de modifications hémodynamiques au niveau fœto-placentaire. Aucun trouble du développement post-natal ni des fonctions de reproduction n'a été constaté témoignant du fait que le retard de croissance intra-utérin a été compensé au cours du développement post-natal. Lors d'études comparables d'embryotoxicité menées chez le lapin et le singe, aucune anomalie digitale de ce type ni aucune anomalie structurelle macroscopique n'a été observée, même après des doses beaucoup plus élevées, dépassant plusieurs fois la dose utilisée en thérapeutique. Chez le rat, l'iloprost et/ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel en faibles quantités (moins de 1 % de la dose d'iloprost administrée par voie intraveineuse). Aucun trouble du développement post-natal ni des fonctions de reproduction n'a été constaté chez les animaux exposés lors de l'allaitement. Tolérance locale, potentiel de sensibilisation par contact et d'antigénicité Chez le rat, l'inhalation d'iloprost à la concentration de 20 microgrammes/ml jusqu'à 26 semaines n'a provoqué aucune irritation locale des voies respiratoires supérieures et inférieures. Une étude de sensibilisation dermique (test de maximisation) et un test d'antigénicité chez le cobaye n'ont révélé aucun potentiel à induire une sensibilisation. **6. DONNÉES PHARMACÉUTIQUES** **6.1 Liste des excipients** Trométamol, Éthanol à 96 %, Chlorure de sodium, Acide chlorhydrique (pour ajustement du pH), Eau pour préparations injectables. **6.2 Incompatibilités** En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments. **6.3 Durée de conservation** 2 ans. **6.4 Précautions particulières de conservation** Pas de précautions particulières de conservation. **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur** Ampoules de 3 ml, incolores, en verre de type I, contenant 2 ml de solution pour inhalation par nébuliseur, identifiées par un code couleur composé de deux anneaux (blanc et rose). 2 ml de solution pour inhalation par nébuliseur : Boîtes de 30 **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation** Lors de chaque séance de nébulisation, verser tout le contenu d'une ampoule de Ventavis dans la cuve du nébuliseur immédiatement avant l'emploi. Éliminer toute solution restant dans le nébuliseur après la séance de nébulisation. En outre, les instructions d'hygiène et de nettoyage des nébuliseurs fournies par les fabricants des dispositifs doivent être soigneusement respectées. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur. **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Bayer Pharma AG D-13342 Berlin Allemagne **8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Numéro de DE : 16/0610 314/424 9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION 19 janvier 2017. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE Janvier 2017 (CCS12) 11. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE Liste I : Médicament soumis à prescription médicale Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu/. Adresse : Bayer Algérie SPA. Lot 424 Coopérative El Bourouj ; Ain Allah Dely Ibrahim 16306 Alger, Algérie. N° standard : + 213 23 30 91 54. Mobile PV : + 213 7 70 96 57 84. Fax PV : + 213 23 30 91 43 Email PV: PVMAGHREB@BAYER.COM

Vivre à plein poumon



L.DZ.MKT.03.2017.0748

Agit sélectivement sur le système vasculaire pulmonaire

Améliore et soulage rapidement les symptômes

Efficace à long terme

Dose individuelle adaptable aux besoins de chaque patient

Indiqué dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire primitive dans le but d'améliorer la tolérance à l'effort et les symptômes chez les patients en classe fonctionnelle III

