

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Iloprost Zentiva, 20 mikrogramów/ml, roztwór do nebulizacji

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda ampułka z 1 ml roztworu zawiera 20 mikrogramów iloprostu (*Iloprostum*) w postaci iloprostu trometamolu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każdy 1 ml zawiera 1,62 mg etanolu 96%.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do nebulizacji.

Klarowny i bezbarwny roztwór wolny od widocznych cząstek.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

W celu poprawy wydolności wysiłkowej i zmniejszenia objawów u dorosłych pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem płucnym, zakwalifikowanych do III klasy czynnościowej według klasyfikacji NYHA.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy	Zastosować odpowiednie urządzenie do inhalacji (nebulizator)		
Iloprost Zentiva 10 mikrogramów/ml	Breelib*	I-Neb AAD**	Venta-Neb***
Iloprost Zentiva 20 mikrogramów/ml	Breelib*	I-Neb AAD**	

Breelib\* - znak towarowy firmy Bayer Intellectual Property GmbH.

I-Neb AAD\*\* - znak towarowy firmy RIC Investments, LLC.

Venta-Neb\*\*\* - znak towarowy firmy NEBU-TEC med. Produkt firmy Eike Kern GmbH.

Leczenie produktem leczniczym Iloprost Zentiva powinien rozpocząć i monitorować wyłącznie lekarz mający doświadczenie w leczeniu nadciśnienia płucnego.

#### Dawkowanie

##### *Dawka na jedną inhalację*

Rozpoczynając leczenie produktem leczniczym Iloprost Zentiva pierwsza dawka iloprostu podawana w inhalacji powinna wynosić 2,5 mikrograma podawanego przez ustnik nebulizatora. W przypadku dobrej tolerancji, dawkę należy zwiększyć do 5 mikrogramów iloprostu i utrzymać takie dawkowanie.

W przypadku niskiej tolerancji dawki 5 mikrogramów, dawka ta powinna być zmniejszona do 2,5 mikrograma iloprostu.

#### *Dawka dobową*

Dawkę przeznaczoną na jedną inhalację, należy podawać 6 do 9 razy na dobę, zgodnie z indywidualnymi potrzebami i tolerancją pacjenta.

#### *Czas trwania leczenia*

Czas trwania leczenia zależy od stanu klinicznego pacjenta i oceny lekarza. W przypadku pogorszenia się stanu zdrowia pacjentów podczas stosowania tego leczenia, należy rozważyć dożylnie leczenie prostacykliną.

#### Szczególne grupy pacjentów

##### *Zaburzenia czynności wątroby*

Wydalanie iloprostu z organizmu jest spowolnione u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

W przypadku takich pacjentów, aby nie dopuścić do niepożądanego kumulacji leku w ciągu dnia, należy zachować szczególną ostrożność podczas początkowego dostosowywania dawki produktu. Początkowo należy podawać dawki 2,5 mikrograma iloprostu stosując produkt leczniczy Iloprost Zentiva 10 mikrogramów/ml, zachowując 3-4 godzinną przerwę między kolejnymi podaniami produktu leczniczego (odpowiada to podawaniu produktu maksymalnie 6 razy na dobę). Następnie przerwy w dawkowaniu można ostrożnie skracać na podstawie indywidualnej tolerancji produktu przez pacjenta. Jeśli wskazana jest dawka do 5 mikrogramów iloprostu, ponownie należy zastosować 3-4-godzinne przerwy między dawkami, a następnie skracać je zależnie od indywidualnej tolerancji produktu przez pacjenta. Kumulacja iloprostu w następstwie kilkudniowego leczenia jest mało prawdopodobna, z uwagi na nocne przerwy w podawaniu produktu leczniczego.

##### *Zaburzenia czynności nerek*

Nie ma potrzeby dostosowywania dawki u pacjentów z klirensiem kreatyniny  $>30$  ml/min (określonym na podstawie stężenia kreatyniny w surowicy krwi metodą Cockrofta i Gaulta). Pacjentów z klirensiem kreatyniny  $\leq 30$  ml/min nie poddawano ocenie w badaniach klinicznych. Dane dotyczące iloprostu podawanego dożylnie wskazują, że jego wydalenie jest spowolnione u pacjentów z niewydolnością nerek wymagających dializy. Dlatego należy stosować takie same zalecenia dotyczące dawkowania jak u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz powyżej).

##### *Dzieci i młodzież*

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności iloprostu u dzieci w wieku do 18 lat. Nie ma dostępnych danych pochodzących z kontrolowanych badań klinicznych.

#### Sposób podawania

Produkt leczniczy Iloprost Zentiva jest przeznaczony do podawania wziewnego z nebulizatora.

W celu minimalizacji niezamierzonej ekspozycji zalecane jest zapewnienie odpowiedniej wentylacji pomieszczenia.

Gotowy do użycia roztwór do nebulizacji produktu leczniczego Iloprost Zentiva podaje się za pomocą odpowiedniego inhalatora (nebulizatora) (patrz poniżej oraz punkt 6.6).

Pacjenci leczeni za pomocą jednego typu nebulizatora, nie powinni zmieniać jego rodzaju bez ścisłego nadzoru lekarza prowadzącego, ponieważ wykazano, że różne nebulizatory wytwarzają aerozole o nieco innych właściwościach fizycznych i szybkość podawania roztworu może być większa (patrz punkt 5.2).

- **Breelib**

Breelib to podręczny, zasilany baterią, aktywowany oddechem, system do nebulizacji z technologią wibrującej siatki.

Iloprost Zentiva, 10 mikrogramów/ml roztwór do nebulizacji i Iloprost Zentiva, 20 mikrogramów/ml roztwór do nebulizacji

Iloprost Zentiva, 10 mikrogramów/ml roztwór do nebulizacji (ampułka 1 ml) dostarcza 2,5 mikrograma iloprostu do ustnika nebulizatora Breelib. Iloprost Zentiva, 20 mikrogramów/ml roztwór do nebulizacji (ampułka 1 ml) dostarcza 5 mikrogramów iloprostu do ustnika nebulizatora Breelib. W przypadku rozpoczęcia leczenia produktem leczniczym Iloprost Zentiva lub zmiany z innego urządzenia, do pierwszej inhalacji należy zastosować ampułkę 1 ml produktu Iloprost Zentiva, 10 mikrogramów/ml (patrz punkt 4.4).

Jeśli inhalacja produktem leczniczym Iloprost Zentiva, 10 mikrogramów/ml jest dobrze tolerowana dawkę należy zwiększyć stosując produkt Iloprost Zentiva, 20 mikrogramów/ml. Następnie należy utrzymać takie dawkowanie. W przypadku słabej tolerancji większej dawki, dawkę należy zmniejszyć poprzez zastosowanie ampułki 1 ml produktu Iloprost Zentiva, 10 mikrogramów/ml (patrz punkt 4.4).

Czas jednej inhalacji przy zastosowaniu nebulizatora Breelib wynosi około 3 minuty, co wiąże się z szybszym podawaniem produktu za pomocą nebulizatora Breelib w porównaniu z innymi nebulizatorami.

Pacjenci rozpoczynający leczenie produktem Iloprost Zentiva lub zmieniający nebulizator na Breelib powinni być pod ścisłym nadzorem lekarza prowadzącego aby zapewnić, że dawka i szybkość inhalacji są dobrze tolerowane.

Używając nebulizatora Breelib należy stosować się do instrukcji dostarczonych z urządzeniem.

Komorę lekową należy wypełnić produktem leczniczym Iloprost Zentiva bezpośrednio przed użyciem.

- **I-Neb AAD**

Aparat I-Neb AAD jest przenośnym, ręcznym systemem do nebulizacji z technologią wibrującej siatki. System ten wytwarza kropelki za pomocą ultradźwięków, które wymuszają przejście roztworu przez siatkę. Wykazano, że nebulizator I-Neb AAD jest odpowiedni do podawania produktu leczniczego Iloprost Zentiva. Masowa mediana aerodynamicznej średnicy (ang. *Mass Median Aerodynamic Diameter*, MMAD) aerozolu mierzona przy użyciu systemów nebulizacji aparatu I-Neb wyposażonego w dysk o mocy 10 była podobna dla iloprostu 20 mikrogramów/ml (złoty program) i iloprostu 10 mikrogramów/ml (purpurowy program) roztwory do nebulizacji (około 2 mikrometry), ale z szybszym dostarczaniem w przypadku stosowania iloprostu 20 mikrogramów/ml.

Dawkę dostarczana aparatem I-Neb AAD jest kontrolowana przez komorę przeznaczoną na lek, wraz z dyskiem kontrolnym. Każda komora na lek jest oznaczona kolorem i ma dysk kontrolny oznaczony odpowiednim kolorem.

Iloprost Zentiva, 10 mikrogramów/ml roztwór do nebulizacji

Rozpoczynając leczenie produktem leczniczym Iloprost Zentiva przy użyciu systemu I-Neb pierwsza dawka iloprostu podawana w inhalacji powinna wynosić 2,5 mikrograma podawanego przez ustnik nebulizatora przy zastosowaniu ampułki 1 ml produktu leczniczego Iloprost Zentiva, 10 mikrogramów/ml. W przypadku dobrej tolerancji dawkę należy zwiększyć do 5 mikrogramów iloprostu stosując ampułkę 1 ml produktu leczniczego Iloprost Zentiva i utrzymać takie dawkowanie. W przypadku niskiej tolerancji dawki 5 mikrogramów, dawkę należy zmniejszyć do 2,5 mikrogramów iloprostu.

Nebulizator monitoruje wzorzec oddechowy w celu określenia czasu rozpylenia, koniecznego do podania wstępnie ustalonej dawki 2,5 mikrograma lub 5 mikrogramów iloprostu.

Dla dawki 2,5 mikrograma produktu leczniczego Iloprost Zentiva, 10 mikrogramów/ml, używana jest komora na lek z czerwoną zasuwką i czerwonym dyskiem kontrolnym.

Dla dawki 5 mikrogramów produktu leczniczego Iloprost Zentiva, 10 mikrogramów/ml, używana jest komora na lek z purpurową zasuwką i purpurowym dyskiem kontrolnym.

Przy każdej inhalacji z zastosowaniem aparatu I-Neb AAD, bezpośrednio przed użyciem, należy przenieść do komory na lek zawartość jednej ampułki 1 ml produktu leczniczego Iloprost Zentiva 10 mikrogramów/ml.

Produkt leczniczy	Dawka	I-Neb AAD		Szacowany czas inhalacji
		Zasuwka komory na lek	Dysk kontrolny	
Iloprost Zentiva, 10 µg /ml	2,5 µg	czerwony	czerwony	3,2 min
	5 µg	purpurowy	purpurowy	6,5 min

#### Iloprost Zentiva, 20 mikrogramów/ml roztwór do nebulizacji

Tylko pacjenci, którzy stosują dawkę 5 mikrogramów i u których czas inhalacji produktu leczniczego Iloprost Zentiva, 10 mikrogramów/ml był wielokrotnie przedłużony, co mogło prowadzić do niekompletnej inhalacji, mogą być brani pod uwagę do zmiany na produkt Iloprost Zentiva, 20 mikrogramów/ml.

Podczas zmiany z produktu Iloprost Zentiva, 10 mikrogramów/ml na produkt Iloprost Zentiva, 20 mikrogramów/ml konieczny jest ścisły nadzór lekarza prowadzącego w celu kontroli ostrych objawów nietolerancji w związku z szybszym podawaniem iloprostu w podwójnym stężeniu. Nebulizator monitoruje wzorzec oddechowy w celu określenia czasu rozpylenia, koniecznego do podania wstępnie ustalonej dawki 5 mikrogramów iloprostu.

Dla dawki 5 mikrogramów produktu leczniczego Iloprost Zentiva, 20 mikrogramów/ml używana jest komora na lek ze złotą zasuwką i złotym dyskiem kontrolnym.

Przy każdej inhalacji z zastosowaniem aparatu I-Neb AAD, bezpośrednio przed użyciem, należy przenieść do komory lekowej nebulizatora zawartość jednej 1 ml ampułki roztworu do inhalacji Iloprost Zentiva, 20 mikrogramów/ml.

Produkt leczniczy	Dawka	I-Neb AAD	
		Zasuwka komory na lek	Dysk kontrolny
Iloprost Zentiva, 20 µg/ml	5 µg	złota	złoty

#### Inne systemy nebulizacji

Nie określono skuteczności i tolerancji inhalacji iloprostu podawanego za pomocą innych systemów nebulizacji z odmienną charakterystyką nebulizacji roztworu iloprostu.

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Stany, w których wpływ produktu leczniczego Iloprost Zentiva na płytki krwi może zwiększyć ryzyko krwotoku (np. aktywne wrzody trawienne, uraz, krwotok wewnątrzczaszkowy).
- Ciężka choroba niedokrwienna serca lub niestabilna dusznica bolesna.
- Zawał mięśnia sercowego przebyty w ciągu ostatnich sześciu miesięcy.
- Niewyrównana niewydolność serca, jeżeli nie jest pod ścisłą kontrolą lekarza.
- Ciężkie zaburzenia rytmu serca.
- Zaburzenia naczyniowo-mózgowe (np. przemijające niedokrwienie mózgu, udar) przebyte w ciągu ostatnich 3 miesięcy.
- Nadciśnienie płucne spowodowane chorobą zarostową żył.
- Wrodzone lub nabyte wady zastawkowe z istotnymi klinicznie zaburzeniami czynności mięśnia sercowego niezwiązane z nadciśnieniem płucnym.

#### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Stosowania produktu leczniczego Iloprost Zentiva nie zaleca się pacjentom z niestabilnym nadciśnieniem płucnym z zaawansowaną prawokomorową niewydolnością serca. W przypadku pogorszenia się lub zaostrzenia prawokomorowej niewydolności serca należy rozważyć zastosowanie innego leczenia.

##### Niedociśnienie tętnicze

Rozpoczynając podawanie produktu leczniczego Iloprost Zentiva należy sprawdzić ciśnienie tętnicze krwi. Należy zachować ostrożność podczas podawania produktu pacjentom z niskim ciśnieniem tętniczym krwi i u pacjentów z niedociśnieniem ortostatycznym lub otrzymujących produkty lecznicze zmniejszające ciśnienie krwi, aby nie dopuścić do dalszego zmniejszenia ciśnienia - hipotonii. Nie należy rozpoczynać podawania produktu leczniczego Iloprost Zentiva pacjentom ze skurczowym ciśnieniem tętniczym krwi poniżej 85 mmHg.

Lekarze powinni wziąć pod uwagę współistniejące choroby lub jednocześnie podawane produkty lecznicze, które mogłyby zwiększać ryzyko niedociśnienia i omdlenia (patrz punkt 4.5).

##### Omdlenie

Działanie iloprostu w inhalacji rozszerzające naczynia w płucach jest krótkotrwałe (od jednej do dwóch godzin).

Omdlenie jest częstym objawem samej choroby i może również pojawić się w trakcie leczenia. Pacjenci, u których występuje omdlenie w związku z nadciśnieniem płucnym, powinni unikać nadmiernego wysiłku, na przykład w trakcie ćwiczeń fizycznych. Przed wysiłkiem fizycznym korzystna może być inhalacja. Zwiększona częstość występowania omdlenia może świadczyć o nieprawidłowościach terapeutycznych, niedostatecznej skuteczności i (lub) nasileniu choroby. Należy wówczas rozważyć dostosowanie i (lub) zmianę terapii (patrz punkt 4.8).

##### Pacjenci z chorobami układu oddechowego

Inhalacja produktem leczniczym Iloprost Zentiva może pociągać za sobą ryzyko wystąpienia skurczów oskrzeli u pacjentów z nadwrażliwością oskrzelową (patrz punkt 4.8). Ponadto, nie ustalono korzyści stosowania produktu leczniczego Iloprost Zentiva u pacjentów ze współistniejącą przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) oraz ciężką astmą. Pacjentów ze współistniejącymi ostrymi zakażeniami płuc, POChP i ciężką astmą należy uważnie obserwować.

##### Choroba zarostowa żył płucnych

Leki rozszerzające naczynia płucne mogą znacznie pogorszyć stan układu sercowo-naczyniowego u pacjentów z chorobą zarostową żył płucnych. Jeżeli wystąpią objawy obrzęku płuc to może to wskazywać na chorobę zarostową żył płucnych. W takiej sytuacji należy przerwać leczenie produktem leczniczym Iloprost Zentiva

##### Przerwanie terapii

W razie przerwania terapii produktem leczniczym Iloprost Zentiva podawanym w inhalacji nie jest wykluczone ryzyko nawrotu choroby. Po zaprzestaniu terapii, należy bardzo uważnie obserwować pacjenta i rozważyć alternatywną metodę leczenia u poważnie chorych pacjentów.

##### Zaburzenia czynności nerek lub wątroby

Dane dotyczące iloprostu podawanego dożylnie wskazują, że jego wydalanie jest spowolnione u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby i u pacjentów z niewydolnością nerek wymagającą dializy (patrz punkt 5.2). Zaleca się ostrożne dostosowywanie początkowej dawki z zachowaniem 3-4-godzinnych przerw między dawkami (patrz punkt 4.2).

##### Stężenie glukozy w surowicy krwi

Podczas długotrwałego, trwającego do roku leczenia psów klatratem iloprostu podawanym doustnie, wystąpiło niewielkie zwiększenie stężenia glukozy w surowicy krwi na czczo. Nie można wykluczyć, że podczas długotrwałego leczenia produktem leczniczym Iloprost Zentiva objaw ten wystąpi także u ludzi.

#### Niepożądana ekspozycja na produkt leczniczy Iloprost Zentiva

Aby zminimalizować możliwość niezamierzonej ekspozycji na lek, zaleca się podawanie produktu leczniczego Iloprost Zentiva w inhalacji za pomocą nebulizatorów z systemem uwalniania leku wyzwalanym przez wdech pacjenta (takich jak Breelib lub I-Neb) oraz zapewnienie odpowiedniej wentylacji pomieszczenia.

Noworodki, niemowlęta i kobiety w ciąży nie powinny być wystawiane na działanie produktu leczniczego Iloprost Zentiva rozproszonego w powietrzu.

#### Kontakt ze skórą i oczami, spożycie doustne

Produkt leczniczy Iloprost Zentiva roztwór do nebulizacji nie powinien stykać się ze skórą i oczami. Należy unikać doustnego spożycia roztworu Iloprost Zentiva. W trakcie nebulizacji nie wolno stosować maski na twarz i należy używać tylko ustnika.

#### Iloprost Zentiva zawiera etanol

Ten produkt leczniczy zawiera 1,5 mg etanolu w 1 ml roztworu do nebulizacji, co odpowiada 1,62 mg 96% (v/v) etanolu. Niewielka ilość alkoholu w tym leku nie wywołuje żadnych zauważalnych działań.

#### Zmiana na nebulizator Breelib

Dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania nebulizatora Breelib. W przypadku zmiany z innego urządzenia na nebulizator Breelib, do pierwszej inhalacji należy zastosować Iloprost Zentiva, 10 mikrogramów/ml (ampułka 1 ml) dostarczając 2,5 mikrogramów iloprostu przez ustnik nebulizatora pod ścisłym nadzorem lekarza prowadzącego, aby zapewnić dobrą tolerancję szybszej inhalacji nebulizatorem Breelib. Podanie dawki 2,5 mikrograma odnosi się również do pacjentów, którzy byli leczeni stosując inhalacje w dawce 5 mikrogramów, z użyciem innego urządzenia (patrz punkt 4.2).

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Iloprost może nasilać działanie leków rozszerzających naczynia, obniżających ciśnienie i w konsekwencji powodujących ryzyko wystąpienia niedociśnienia (patrz punkt 4.4). Zalecana jest ostrożność w przypadku jednoczesnego podawania produktu leczniczego Iloprost Zentiva z innymi lekami obniżającymi ciśnienie lub rozszerzającymi naczynia, ponieważ może być konieczne dostosowanie dawki.

Ze względu na to, że iloprost hamuje czynność płytek krwi, jego stosowanie z poniższymi substancjami może nasilać hamowanie czynności płytek krwi spowodowane iloprostem, tym samym zwiększając ryzyko krwawień:

- innymi lekami przeciwzakrzepowymi, takimi jak:
  - heparyna,
  - doustne leki przeciwzakrzepowe (zarówno pochodne kumaryny jak i bezpośrednie inhibitory krzepnięcia),
- lub z innymi inhibitorami agregacji płytek krwi, takimi jak:
  - kwas acetylosalicylowy,
  - niesteroidowe leki przeciwzapalne,
  - nieselektywne inhibitory fosfodiesterazy, takie jak pentoksyfilina,
  - selektywne inhibitory fosfodiesterazy 3 (PDE3), takie jak cilostazol lub anagrelid,
  - tyklopidyna,
  - klopidoogrel,
  - antagoniści glikoproteiny IIb/IIIa, takie jak
    - abcyksymab,
    - eptyfibatyd,
    - tyrofiban,
    - defibrotyd.

Zaleca się obserwację pacjentów przyjmujących leki przeciwzakrzepowe lub inne inhibitory agregacji płytek krwi zgodnie z ogólnie przyjętą praktyką medyczną.

Dożylna infuzja iloprostu nie ma wpływu ani na właściwości farmakokinetyczne wielokrotnych dawek doustnych digoksyny, ani na farmakokinetykę jednocześnie podawanego pacjentom tkankowego aktywatora plazminogenu (t-PA). Choć nie przeprowadzono żadnych badań klinicznych, badania *in vitro* dotyczące hamowania aktywności enzymów cytochromu P450 przez iloprost wskazują, że nie ma on istotnego wpływu na hamowanie metabolizmu leków przebiegającego z udziałem tych enzymów.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne produkty antykoncepcyjne podczas leczenia lekiem Iloprost Zentiva.

Ciąża

Kobiety z nadciśnieniem płucnym (PH) powinny unikać ciąży, ponieważ może to prowadzić do zagrażającego życiu zaostrzenia choroby.

Badania na zwierzętach wykazały wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania iloprostu u kobiet w okresie ciąży. W przypadku zajścia w ciążę, uwzględniając potencjalne korzyści dla matki, stosowanie produktu leczniczego Iloprost Zentiva w okresie ciąży można rozważyć, tylko po przeprowadzeniu starannej analizy stosunku korzyści do ryzyka, u tych kobiet, które zdecydują się na kontynuację ciąży, mimo ryzyka nadciśnienia płucnego.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy iloprost lub jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. U szczurów obserwowano bardzo niskie stężenia iloprostu w mleku (patrz punkt 5.3). Nie można wykluczyć potencjalnego ryzyka dla karmionego piersią dziecka i zaleca się unikanie karmienia piersią podczas leczenia produktem leczniczym Iloprost Zentiva.

Płodność

Badania na zwierzętach nie wykazały szkodliwego wpływu iloprostu na płodność.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Produkt leczniczy Iloprost Zentiva wywiera znaczny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn w przypadku pacjentów, u których występują takie objawy niedociśnienia jak zawroty głowy.

Rozpoczynając leczenie należy zachować ostrożność do czasu ustalenia ewentualnych działań niepożądanych u danego pacjenta.

#### **4.8 Działania niepożądane**

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

Po podaniu iloprostu, poza miejscowymi działaniami niepożądanymi wynikającymi z jego podania za pomocą inhalacji, takimi jak kaszel, występują działania niepożądane związane z właściwościami farmakologicznymi prostacyklin.

Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi ( $\geq 20\%$ ) w trakcie badań klinicznych były: rozszerzenie naczyń (w tym niedociśnienie), ból głowy i kaszel. Najcięższymi działaniami niepożądanymi były: niedociśnienie, przypadki krwawień i skurcz oskrzeli.

### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane przedstawione poniżej określono na podstawie danych zebranych z badań klinicznych fazy II i III z udziałem 131 pacjentów przyjmujących iloprost oraz danych z nadzoru po wprowadzeniu produktu do obrotu. Częstość występowania działań niepożądanych określono następująco: bardzo często ( $\geq 1/10$ ) i często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ). Działania niepożądane, które były zgłaszane tylko w ramach monitorowania bezpieczeństwa farmakoterapii po wprowadzeniu produktu do obrotu i dla których na podstawie danych z badań klinicznych nie mogła być określona częstość występowania, są wymienione w kolumnie „Częstość nieznana”.

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

<b>Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA)</b>	<b>Bardzo często (<math>\geq 1/10</math>)</b>	<b>Często (<math>\geq 1/100</math> to <math>&lt; 1/10</math>)</b>	<b>Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)</b>
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>	Przypadki krwawień*§		Małopłytkowość
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>			Nadwrażliwość
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	Ból głowy	Zawroty głowy	
<b>Zaburzenia serca</b>		Tachykardia Kołatanie serca	
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>	Rozszerzenie naczyń Nagłe zaczerwienienie twarzy	Omdlenie§ (patrz punkt 4.4) Niedociśnienie *	
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	Uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej lub ból w klatce piersiowej Kaszel	Duszność Ból gardła i krtani Podrażnienie gardła	Skurcz oskrzeli* (patrz punkt 4.4) lub Świszczący oddech
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	Nudności	Biegunka Wymioty Podrażnienie jamy ustnej i języka, w tym ból	Zaburzenia smaku
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>		Wysypka	
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	Ból szczęki lub szczękocisk		
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	Obrzęk obwodowy§		

\* Zgłaszano przypadki zagrażające życiu i (lub) zakończone zgonem.

§ patrz punkt „Opis wybranych działań niepożądanych”



### Opis wybranych działań niepożądanych

W populacji pacjentów, w której wysoki odsetek stanowiły osoby przyjmujące jednocześnie leki przeciwzakrzepowe, przypadki krwawień (przeważnie krwawienia z nosa i krwiopłucie) zgodnie z oczekiwaniami były bardzo częste. Ryzyko krwawienia może być zwiększone u pacjentów, którym jednocześnie podawane są potencjalne inhibitory agregacji płytek krwi lub leki przeciwzakrzepowe (patrz punkt 4.5). Przypadki zakończone zgonem obejmowały krwotok mózgowy i wewnątrzczaszkowy.

Omdlenie jest częstym objawem samej choroby, ale może również wystąpić w trakcie terapii. Większa częstość występowania omdlenia może być związana z zaostrzeniem się choroby lub niedostateczną skutecznością produktu (patrz punkt 4.4).

W badaniach klinicznych obrzęk obwodowy odnotowano u 12,2% pacjentów otrzymujących iloprost i u 16,2% pacjentów otrzymujących placebo. Obrzęk obwodowy jest bardzo częstym objawem samej choroby, ale może również wystąpić w trakcie terapii. Wystąpienie obrzęku może być związane z zaostrzeniem przebiegu choroby lub niedostateczną skutecznością produktu leczniczego.

### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: 22 49-21-301, fax: 22 49-21-309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>  
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu lub przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego w Polsce.

## **4.9 Przedawkowanie**

### Objawy

Zgłaszano przypadki przedawkowania. Objawy przedawkowania są związane głównie z rozszerzającym naczynia efektem iloprostu. Często obserwowanymi objawami przedawkowania są zawroty głowy, ból głowy, nagłe zaczerwienienie twarzy, nudności, ból szczęki lub ból pleców. Możliwe jest wystąpienie niedociśnienia, zwiększonego ciśnienia tętniczego, bradykardii lub tachykardii, wymiotów, biegunki oraz bólu kończyn.

### Postępowanie

Nie jest znane specyficzne antidotum. Zaleca się przerwanie inhalacji, monitorowanie pacjenta i leczenie objawowe.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwzakrzepowe, inhibitory agregacji płytek krwi z wyjątkiem heparyny, kod ATC: B01AC11

Iloprost, substancja czynna produktu leczniczego Iloprost Zentiva, jest syntetycznym analogiem prostacykliny. W badaniach *in vitro* zaobserwowano następujące działania farmakologiczne:

- Hamowanie agregacji płytek krwi, przylegania płytek krwi i reakcji uwalniania
- Rozszerzenie tętniczek i żyłek
- Wzrost gęstości naczyń włosowatych i zmniejszenie podwyższonej przepuszczalności naczyń wywołanej przez mediatory, takie jak serotonina lub histamina w mikrokrażeniu
- Stymulacja endogennego potencjalnego działania fibrynolitycznego.

Działania farmakologiczne po podaniu iloprostu w inhalacji:

Bezpośrednie rozszerzenie naczyń łożyska tętniczego płuc występuje ze znaczną poprawą kolejno ciśnienia w tętnicach płucnych, płucnego oporu naczyniowego, rzutu serca oraz poprawą saturacji mieszanej krwi żyłnej.

W małym, randomizowanym, przeprowadzanym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo 12-tygodniowym badaniu (badanie STEP), 34 pacjentów leczonych bozentanem w dawce 125 mg dwa razy na dobę przez co najmniej 16 tygodni - których stan hemodynamiczny przed włączeniem do badania był stabilny - tolerowało dodanie podawanego wziewnie iloprostu w stężeniu 10 mikrogramów/ml (do 5 mikrogramów 6 do 9 razy na dobę w czasie aktywności dziennej). Średnia dawka dobową podawaną wziewnie wynosiła 27 mikrogramów, a średnia liczba inhalacji na dobę wynosiła 5,6. Ostre zdarzenia niepożądane u pacjentów otrzymujących jednocześnie bozentan i iloprost były zgodne z zaobserwowanymi w bardziej obszernym doświadczeniu zebranych podczas badania fazy III z udziałem pacjentów otrzymujących tylko iloprost. Nie można wyciągnąć miarodajnych wniosków dowodzących skuteczności tego połączenia, ponieważ wielkość próby była ograniczona i badanie trwało zbyt krótko.

Nie ma dostępnych danych dotyczących badań klinicznych, w których porównywano by bezpośrednio pacjentów podczas ostrej reakcji hemodynamicznej po podaniu dożylnym iloprostu oraz po podaniu wziewnym. Zaobserwowane właściwości hemodynamiczne sugerują ostrą odpowiedź z preferencyjnym oddziaływaniem leczenia wziewnego na naczynia płuc. Rozszerzanie naczyń płuc po każdej inhalacji stabilizuje się w ciągu 1-2 godzin.

Uważa się jednak, że wartość przewidywanej ostrej odpowiedzi hemodynamicznej jest ograniczona, gdyż ostra odpowiedź nie we wszystkich przypadkach koreluje z długotrwałymi korzyściami z leczenia podawanym wziewnie iloprostem.

#### Skuteczność u dorosłych pacjentów z nadciśnieniem płucnym

Przeprowadzono randomizowane, wieloośrodkowe badanie kliniczne fazy III, metodą podwójnie ślepej próby, z grupą kontrolną placebo (badanie RRA02997) na 203 dorosłych pacjentach (wziewny iloprost w stężeniu 10 mikrogramów/ml: N = 101; placebo n = 102) ze stabilnym nadciśnieniem płucnym. Podawany w inhalacji iloprost (lub placebo) dodano do dotychczasowego schematu leczenia pacjentów, który mógł obejmować stosowanie w skojarzeniu leków przeciwzakrzepowych, leków rozszerzających naczynia (np. antagonistów kanału wapniowego), diuretyków, terapii tlenowej i naparstnicy, ale nie PGI<sub>2</sub> (prostacykliny lub jej analogów). U 108 włączonych do badania pacjentów rozpoznano pierwotne nadciśnienie płucne, u 95 zdiagnozowano wtórne nadciśnienie płucne, z czego u 56 pacjentów występowała przewlekła choroba zakrzepowo-zatorowa, u 34 choroba tkanki łącznej (w tym zespół CREST i twardzina skóry), a u 4 brano pod uwagę związek z przyjmowaniem produktu leczniczego zmniejszającego łąknienie. Wartości mierzone podczas wstępnego testu 6-minutowego marszu, odzwierciedlały umiarkowane ograniczenie wysiłkowe – w grupie otrzymującej iloprost średni dystans wynosił 332 metry (mediana: 340 metrów), a w grupie placebo średnio 315 metrów (mediana: 321 metrów). W grupie otrzymującej iloprost średnia dobową inhalowaną dawkę wynosiła 30 mikrogramów (w zakresie od 12,5 mikrograma do 45 mikrogramów na dobę). Pierwszorzędownym punktem końcowym w ocenie skuteczności zdefiniowanym dla tego badania było kryterium łącznej odpowiedzi składającej się z poprawy wydolności wysiłkowej (test 6-minutowego marszu) po 12 tygodniach o co najmniej 10% w porównaniu z wartością wyjściową oraz poprawa o co najmniej jedną klasę NYHA po 12 tygodniach w porównaniu z wartością wyjściową, oraz brak pogorszenia nadciśnienia płucnego lub zgonu przed upływem 12 tygodni. Wskaźnik odpowiedzi na iloprost wyniósł 16,8% (17/101), a wskaźnik odpowiedzi w grupie placebo wyniósł 4,9% (5/102) (p = 0,007).

W grupie otrzymującej iloprost średnia zmiana dystansu w odniesieniu do wartości wyjściowej po 12 tygodniach leczenia w teście 6-minutowego marszu obejmowała wydłużenie dystansu o 22 metry (-3,3 metra w grupie placebo, brak danych o zgonach lub brakujących wartościach).

W grupie otrzymującej iloprost klasa NYHA uległa poprawie u 26% pacjentów (placebo: 15%) ( $p = 0,032$ ), u 67,7% pacjentów pozostała bez zmian (placebo: 76%), a pogorszyła się u 6,3% pacjentów (placebo: 9%). Inwazyjna ocena parametrów hemodynamicznych była dokonana podczas wizyty początkowej i po 12 tygodniach leczenia.

Analiza podgrupy wykazała, że nie zaobserwowano działania terapeutycznego w porównaniu do placebo w teście 6-minutowego marszu w podgrupie pacjentów z wtórnym nadciśnieniem płucnym. W podgrupie 49 pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem płucnym, otrzymujących wziewnie iloprost przez 12 tygodni (46 pacjentów w grupie placebo) zaobserwowano średni przyrost dystansu w teście 6-minutowego marszu o 44,7 metra od średniej wartości wyjściowej 329 metrów w porównaniu ze zmianą -7,4 metra od średniej wartości wyjściowej 324 metry w grupie placebo (brak danych o zgonach lub brakujących wartościach).

### Dzieci i młodzież

Nie prowadzono badań klinicznych dotyczących stosowania iloprostu u dzieci z nadciśnieniem płucnym.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wehłanianie

Podczas podawania iloprostu w stężeniu 10 mikrogramów/ml w inhalacji pacjentom z nadciśnieniem płucnym lub zdrowym ochotnikom (dawka iloprostu w ustniku: 5 mikrogramów: czas inhalacji od 4,6 do 10,6 min), średnie najwyższe stężenie leku w surowicy krwi wynoszące od około 100 do 200 pikogramów/ml wystąpiło pod koniec inhalacji. Wartości tych stężeń zmniejszają się wraz z okresami półtrwania wynoszącymi w przybliżeniu od 5 do 25 minut. W ciągu 30 minut do 2 godzin po zakończeniu inhalacji iloprost nie jest wykrywalny w centralnym kompartmentcie (wartość graniczna oceny ilościowej: 25 pikogramów/ml).

### Dystrybucja

Nie prowadzono badań klinicznych po inhalacji.

Po infuzji dożylniej objętość dystrybucji w stanie równowagi u zdrowych uczestników badań wynosiła 0,6 do 0,8 l/kg mc. Całkowite wiązanie się iloprostu z białkami osocza krwi jest niezależne od stężenia w zakresie 30 do 3000 pikogramów/ml i wynosi około 60%, z czego 75% to wiązanie z albuminami.

### Metabolizm

Nie prowadzono badań klinicznych w celu zbadania metabolizmu iloprostu po inhalacji iloprostu.

Po podaniu dożylnym iloprost jest w znacznym stopniu metabolizowany przez  $\beta$ -oksydację łańcucha po stronie karboksylowej. Substancja czynna w stanie niezmiennym nie jest eliminowana. Głównym metabolitem jest tetranor-iloprost, który znajduje się w moczu w wolnej i sprzężonej postaci. Tetranor-iloprost jest farmakologicznie nieaktywny, jak wykazały badania na zwierzętach. Wyniki badań *in vitro* ujawniają, że metabolizm zależny od cytochromu CYP 450 odgrywa jedynie niewielką rolę w biotransformacji iloprostu. Dalsze badania *in vitro* sugerują, że metabolizm iloprostu w płucach po podaniu dożylnym i po inhalacji jest podobny.

### Eliminacja

Nie prowadzono badań klinicznych po inhalacji.

U uczestników badań z prawidłową czynnością nerek i wątroby wydalanie iloprostu po infuzji dożylniej charakteryzuje się w większości przypadków dwufazowym profilem ze średnimi okresami półtrwania w granicach 3 do 5 minut i 15 do 30 minut. Klirens całkowity iloprostu wynosi około 20 ml/kg/min, co wskazuje na pozawątrobowy metabolizm iloprostu.

Przeprowadzono badanie bilansu masy u zdrowych osobników z użyciem radioizotopu  $^3\text{H}$ -iloprostu. Po infuzji dożylniej odzysk całkowitej radioaktywności wynosił 81%, a w moczu i kale odpowiednio 68% i 12%. Metabolity były wydalane z osocza krwi i moczu w dwóch fazach, dla których obliczono okresy półtrwania wynoszące około 2 i 5 godzin (osocze krwi) oraz 2 i 18 godzin (mocz).

### Farmakokinetyka po zastosowaniu różnych nebulizatorów

#### *Nebulizator Breelib:*

Farmakokinetykę iloprostu badano w randomizowanym skrzyżowanym badaniu u 27 pacjentów stosujących iloprost 10 mikrogramów/ml przy użyciu nebulizatora I-Neb po inhalacji pojedynczymi dawkami 2,5 lub 5 mikrogramów iloprostu z użyciem nebulizatora Breelib lub I-Neb AAD. Po inhalacji tych dawek za pomocą nebulizatora Breelib, maksymalne stężenia leku w osoczu ( $C_{\max}$ ) i ekspozycja systemowa ( $\text{AUC} [0-t_{\text{last}}]$ ) zwiększały się proporcjonalnie do dawki.  $C_{\max}$  i  $\text{AUC} (0-t_{\text{last}})$  po inhalacji 5 mikrogramów iloprostu podanego w postaci iloprostu 20 mikrogramów/ml używając nebulizatora Breelib były odpowiednio o 77% i 42% wyższe w porównaniu z inhalacją tej samej dawki, gdy stosowano iloprost 10 mikrogramów/ml i system I-Neb AAD. Wartości  $C_{\max}$  i  $\text{AUC} (0-t_{\text{last}})$  iloprostu po inhalacji z użyciem nebulizatora Breelib mieściły się w zakresie obserwowanym dla iloprostu 10 mikrogramów/ml w różnych badaniach klinicznych z wykorzystaniem innych inhalatorów.

#### *Nebulizator I-Neb AAD:*

Farmakokinetykę w swoistych warunkach badawczych przedłużonych czasów inhalacji badano w randomizowanym badaniu skrzyżowanym z udziałem 19 zdrowych dorosłych mężczyzn po inhalacji pojedynczych dawek iloprostu 10 mikrogramów/ml i iloprostu 20 mikrogramów/ml (dawka 5 mikrogramów iloprostu w ustniku) z użyciem nebulizatora I-Neb. Odnotowano porównywalne wartości ekspozycji systemowej ( $\text{AUC} (0-t_{\text{last}})$ ) i wyższe o ok. 30% wartości maksymalnego stężenia w surowicy ( $C_{\max}$ ) po inhalacji iloprostu 20 mikrogramów/ml w porównaniu z iloprestem 10 mikrogramów/ml, co jest zgodne z obserwowanym krótszym czasem inhalacji przy użyciu iloprostu 20 mikrogramów/ml.

### Szczególne grupy pacjentów

#### *Zaburzenia czynności nerek*

W badaniu dotyczącym dożylniej infuzji iloprostu u pacjentów z krańcową niewydolnością nerek poddawanych przerywanej dializie, wykazano znacznie niższy klirens (średni klirens =  $5 \pm 2$  ml/min/kg mc.) niż u pacjentów z niewydolnością nerek nie poddawanych przerywanej dializie (średni klirens =  $18 \pm 2$  ml/min/kg mc.).

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

Ponieważ iloprost w znacznym stopniu jest metabolizowany w wątrobie, zaburzenia czynności wątroby wpływają na stężenie substancji czynnej w osoczu krwi. W badaniu z udziałem 8 pacjentów z marskością wątroby, którym podawano lek dożylnie oszacowano na podstawie otrzymanych wyników, że średni klirens iloprostu wynosi 10 ml/min/kg mc.

#### *Płeć*

Płeć nie ma znaczenia klinicznego w farmakokinetyce iloprostu.

#### *Osoby w podeszłym wieku*

Nie badano farmakokinetyki u pacjentów w podeszłym wieku.

### 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

#### Toksyczność ogólna

W badaniach nad toksycznością po podaniu jednorazowym pojedyncze dożylnie i doustne dawki iloprostu powodowały silne objawy zatrucia lub zgon (podanie dożylnie) w dawkach większych mniej więcej o dwa rzędy wielkości od dożylnej dawki terapeutycznej. Uwzględniając silne działanie farmakologiczne iloprostu i wymagane dawki lecznicze, wyniki uzyskane w badaniach nad toksycznością po podaniu jednorazowym nie wskazują na ryzyko wystąpienia ostrych działań niepożądanych u ludzi. Jak należało się spodziewać w przypadku prostacykliny, iloprost wywoływał skutki hemodynamiczne (rozszerzenie naczyń, zaczerwienienie skóry, niedociśnienie, hamowanie czynności płytek krwi, niewydolność oddechowa) i ogólne objawy zatrucia, takie jak: apatia, zaburzenia chodu i zmiany postawy.

Ciągła infuzja dożylna lub podskórna iloprostu trwająca do 26 tygodni u gryzoni i nie-gryzoni, w dawkach, które w stosunku do ludzi przekraczały ekspozycję ogólnoustrojową od 14 do 47 razy (na podstawie stężenia w osoczu krwi) nie wpływała toksycznie na narządy. Zaobserwowano jedynie spodziewane działanie farmakologiczne, takie jak: niedociśnienie, zaczerwienienie skóry, duszność i nasiloną perystaltykę jelit.

W badaniu długotrwałego stosowania inhalacji u szczurów trwającym 26 tygodni, największa dawka wynosząca 48,7 mikrogramów/kg mc. na dobę została „zidentyfikowana jako dawka bez obserwowanych działań niepożądanych” (ang. *no observed adverse effect level*, NOAEL). Ekspozycje ogólnoustrojowe przekraczały ekspozycje terapeutyczne u ludzi po inhalacji o wartości większe niż 10 ( $C_{max}$ , zbiorcze AUC).

#### Potencjalna genotoksyczność, rakotwórczość

Badania dotyczące działania genotoksycznego zarówno *in vitro* (na komórkach bakteryjnych, komórkach ssaków, ludzkich limfocytach) jak i *in vivo* (test mikrojądrowy) nie dostarczyły dowodów na działanie mutagenne.

W badaniach rakotwórczości na szczurach i myszach nie zaobserwowano potencjalnej rakotwórczości iloprostu.

#### Toksyczne działanie na reprodukcję

W badaniach nad toksycznością dla embrionów i płodów na szczurach ciągłe podawanie dożylnie iloprostu prowadziło do nieprawidłowości pojedynczych paliczków przednich łap u niektórych płodów lub młodych niezależnie od dawki.

Zmian tych nie uważa się za działanie teratogenne, ale najprawdopodobniej są one związane z opóźnieniem wzrostu wywoływanym przez iloprost w późnym etapie organogenezy z powodu zmian hemodynamicznych w obrębie płodu i łożyska (ang. *foetoplacental unit*). Nie zaobserwowano zaburzeń rozwoju pourodzeniowego i zdolności rozrodczych wychowanego potomstwa, co wskazuje, że zaobserwowane opóźnienie wzrostu u szczurów było wyrównane w okresie rozwoju pourodzeniowego. W porównywalnych badaniach embriotoksyczności na królikach i małpach, nie zaobserwowano zniekształceń palców ani innych poważniejszych zniekształceń budowy nawet po zastosowaniu znacznie większych dawek, przekraczających wielokrotnie dawki podawane ludziom. U szczurów zaobserwowano niewielkie przenikanie iloprostu i (lub) jego metabolitów do mleka (mniej niż 1% dawki iloprostu podawanej dożylnie). Nie zaobserwowano zaburzeń rozwoju pourodzeniowego i zdolności rozrodczych u zwierząt narażonych na lek w czasie laktacji.

#### Potencjalna miejscowa tolerancja, uczulenie kontaktowe i potencjalna antygenowość

W badaniach inhalacji na szczurach podawanie iloprostu w stężeniu 20 mikrogramów/ml do 26 tygodni nie wywoływało żadnego miejscowego podrażnienia górnych ani dolnych dróg oddechowych.

Testy skórne (test maksymalizacji) i badania antygenowości na świnkach morskich nie wykazały działania uczulającego.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Etanol 96%  
Trometamol  
Sodu chlorek  
Kwas solny rozcieńczony (do ustalenia pH)  
Woda do wstrzykiwań

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

### **6.3 Okres ważności**

4 lata.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących warunków przechowywania produktu leczniczego.  
Nie zamrażać.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Ampułki z przezroczystego szkła typu I, kodowane barwnymi pierścieniami (żółty, czerwony), zawierające 1 ml roztworu do nebulizacji (objętość do ekstrakcji) w szczelnie zamkniętej ampułce, umieszczone w blistrze z folii PVC, w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań:

30 x 1 ml (6 blistrów po 5 ampulek lub 5 blistrów po 6 ampulek) w tekturowym pudełku  
42 x 1 ml (8 blistrów po 5 ampulek i 1 blister zawierający 2 ampulki lub 7 blistrów po 6 ampulek) w tekturowym pudełku  
168 x 1 ml (33 blistry po 5 ampulek i 1 blister zawierający 3 ampulki lub 28 blistrów po 6 ampulek) w tekturowym pudełku  
Opakowanie zbiorcze zawierające 160 ampulek (4 pudełka tekturowe zawierające 8 blistrów po 5 ampulek).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Przed każdą inhalacją całą zawartość jednej otwartej ampulki produktu leczniczego Iloprost Zentiva należy przenieść bezpośrednio do komory na lek.  
Po każdej inhalacji należy się pozbyć wszelkich pozostałości roztworu znajdujących się w nebulizatorze. Ponadto, należy dokładnie przestrzegać instrukcji dotyczących higieny i czyszczenia nebulizatorów, dostarczonych przez producenta wyrobu.  
Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Zentiva k.s., U Kabelovny 130, Dolní Měcholupy, 102 37 Praga 10, Republika Czeska

**8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr 26368

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU  
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 04.05.2021

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

06/2023