

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Vazostenon 20 microgramos/ml concentrado para solución para perfusión

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ampolla de 1 ml contiene 20 microgramos de alprostadil.

#### Excipientes con efecto conocido:

Cada ampolla contiene 785 mg/ml de etanol anhidro.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión.

Solución transparente e incolora.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Indicado en el tratamiento de la isquemia crítica periférica (enfermedad arterial periférica oclusiva en estadios III y IV de Fontaine) en pacientes adultos en los que la revascularización no está indicada o bien no se ha realizado con éxito.

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

##### Administración intravenosa

La dosis recomendada es 40 microgramos/12 horas o 60 microgramos/24 horas.

Dosis inicial: Los tratamientos se iniciarán a dosis de 40 microgramos/12 horas por perfusión IV.

Cuando la respuesta al tratamiento permita el alta hospitalaria, la dosis pasará a ser de 60 microgramos/24 horas por perfusión IV.

Se recomienda el siguiente régimen de dosificación a menos que haya una prescripción diferente:

Disolver el contenido de 2 ampollas de Vazostenon (40 microgramos de alprostadil) en 50-250 ml de solución de cloruro sódico al 0,9% y administrarlo por vía intravenosa durante dos horas. Esta dosis debe administrarse dos veces al día.

Alternativamente, puede disolverse el contenido de 3 ampollas de Vazostenon (60 microgramos de alprostadil) en 50-250 ml de solución de cloruro sódico al 0,9% y administrarlo por vía intravenosa durante tres horas, una vez al día.

### Poblaciones especiales

#### *Pacientes con alteración de la función renal*

En pacientes con alteración de la función renal ( $\text{TFG} \leq 89 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) el tratamiento debe iniciarse con una ampolla de Vazostenon por vía intravenosa durante 2 horas dos veces al día (2 x 20 microgramos de alprostadil). Trascorridos 2-3 días, dependiendo de la condición clínica general, la dosis puede incrementarse hasta la dosis usada en condiciones de función renal normal.

En pacientes con insuficiencia renal así como en pacientes con insuficiencia cardíaca no se recomienda exceder el volumen total de perfusión de 50-100 ml/día, y deberá usarse una bomba de perfusión para la administración (ver sección 4.4).

#### *Pacientes de edad avanzada*

Se recomienda utilizar la dosis habitual en el tratamiento de pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años).

### Perfusión intraarterial

Deberá disolverse el contenido de 1 ampolla de Vazostenon (correspondiente a 20 microgramos de alprostadil) en 50 ml de solución de cloruro sódico al 0,9%.

Salvo criterio médico, se recomienda el siguiente régimen de dosificación:

Media ampolla de Vazostenon (10 microgramos de alprostadil) administrada por vía intra-arterial durante 1-2 horas mediante bomba de perfusión.

En caso necesario, especialmente en presencia de lesiones necróticas, la dosis puede ser incrementada a una ampolla de Vazostenon (20 microgramos de alprostadil) durante el tiempo en el que la tolerancia sea satisfactoria. De manera general, la perfusión se realizará una vez al día.

Si la administración intraarterial se realiza mediante catéter permanente, se recomienda administrar una dosis de 0,1 a 0,6 nanogramos/kg/min, dependiendo de la tolerabilidad y de la gravedad de la enfermedad, mediante bomba de perfusión (correspondientes a un cuarto o media ampolla de Vazostenon).

### *Poblaciones especiales*

#### *Insuficiencia renal*

Los pacientes con insuficiencia renal leve ( $\text{TFG} \leq 89 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) o moderada ( $\text{TFG} \leq 59 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) deberán ser estrechamente monitorizados (p.ej: balance de fluidos y test de función renal, ver sección 4.4).

### *Pacientes con alteración de la función hepática*

El uso de alprostadil en pacientes con signos de insuficiencia hepática aguda o con insuficiencia hepática grave conocida está contraindicado (ver sección 4.3)

### *Población pediátrica*

Alprostadil no debe usarse en niños y adolescentes menores de 18 años (ver sección 4.3).

### Duración del tratamiento

Tras tres semanas de tratamiento, deberá decidirse si la continuación del tratamiento está indicada clínicamente. Si no ha habido respuesta terapéutica, debe interrumpirse el tratamiento. La duración del tratamiento no debe exceder las 4 semanas.

### Forma de administración

Disolver Vazostenon en solución de cloruro sódico al 0,9% y administrar como perfusión en la vena o arteria. La solución para perfusión lista para administración debe prepararse inmediatamente antes de su uso. Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

## **4.3. Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad al alprostadil o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1
- Deterioro de la función cardíaca, tales como pacientes con un grado III y IV de insuficiencia cardíaca según la clasificación de la New York Heart Association (NYHA), arritmia hemodinámicamente relevante, enfermedad coronaria mal controlada, estenosis y/o insuficiencia de la válvula mitral y/o aórtica. Antecedentes de infarto de miocardio en los últimos seis meses.
- Hipotensión severa
- Edema pulmonar agudo/crónico basado en hallazgos clínicos o radiológicos o historia de edema pulmonar o infiltración pulmonar diseminada.
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica severa (EPOC) o enfermedad veno-oclusiva pulmonar (EPVO)
- Enfermedad hepática conocida, incluyendo pacientes con signos de insuficiencia hepática aguda (transaminasas o gamma GT elevadas) o con insuficiencia hepática severa conocida
- Pacientes con disfunción renal (oligonuria)
- Pacientes con múltiples heridas (politrauma)
- Pacientes con alteraciones hemorrágicas.
- Pacientes con hemorragias activas o potenciales, tales como úlcera aguda erosiva o hemorragia gástrica y/o duodenal.
- Pacientes con hemorragia intracraneal
- Antecedentes de accidente cerebrovascular en los últimos seis meses.
- Mujeres embarazadas, en periodo de lactancia o que puedan quedarse embarazadas (ver secciones 4.4 y 4.6)
- Periodo postparto
- Pre-, Intra y Post operatorio
- Niños y adolescentes
- Contraindicación general contra la terapia de infusión (como insuficiencia cardíaca congestiva, edema pulmonar o cerebral e hiperhidratación).

#### 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Alprostadil debe ser administrado únicamente por facultativos con experiencia en el tratamiento de la enfermedad oclusiva arterial periférica y que tengan experiencia en la monitorización de la función cardiovascular, en centros con un equipamiento adecuado. Vazostenon no debe ser administrado mediante inyección en bolo.

Los pacientes que reciben Vazostenon deben ser estrechamente monitorizados durante cada dosis. En particular, aquellos pacientes que, por motivos de edad, puedan tener tendencia a desarrollar una insuficiencia cardíaca o con enfermedad coronaria cardíaca deben ser monitorizados en el hospital durante el tratamiento con Vazostenon y el día después.

Se deben realizar controles frecuentes de la función cardiovascular, incluyendo la monitorización de la presión arterial, la frecuencia cardíaca, y el balance hidrolítico. Pueden requerirse también control del peso corporal, presión venosa central y ecocardiografía. Para evitar la hiperhidratación, el volumen de infusión no debe superar los 50-100 ml por día (bomba de perfusión) y deberá respetarse estrictamente el tiempo de infusión detallado en la sección 4.2. Antes de dar de alta al paciente, el paciente deberá estar estable a nivel cardiovascular.

Los pacientes con edema periférico deben ser monitorizados de la misma manera.

Los pacientes con insuficiencia renal leve TFG ( $\leq 89$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) o moderada ( $\leq 59$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) deben ser estrechamente monitorizados (p.ej.: balance hidrolítico y test de función renal).

En pacientes con alteración de la función cardíaca, con terapia antihipertensiva y enfermedad arterial coronaria simultáneamente deberán ser estrechamente monitorizados durante el tratamiento con alprostadil (ver sección 4.5).

Alprostadil debe usarse con precaución en pacientes con historia de enfermedad gastrointestinal, incluyendo gastritis erosiva, sangrado gastrointestinal y úlceras gástricas y/o duodenales o con antecedentes de hemorragia intracerebral u otros sangrados (ver sección 4.3).

Debe tenerse precaución en pacientes en tratamiento concomitante con otros medicamentos que puedan incrementar el riesgo de sangrado, como los anticoagulantes o inhibidores de la agregación plaquetaria. Estos pacientes deberán ser estrechamente monitorizados en búsqueda de signos o síntomas de sangrado (ver sección 4.5).

Las mujeres en edad fértil deben usar medidas anticonceptivas adecuadas durante el tratamiento. No se recomienda el uso de alprostadil en niños y adolescentes.

##### Precauciones de uso

Ante la aparición de efectos secundarios, reducir la velocidad de perfusión o suspender la administración rápidamente.

Cuando se utilice una bomba de perfusión, poner el máximo cuidado para que no entren burbujas de aire en la bolsa o en la jeringa.

### Excipientes

Este medicamento contiene 785 mg de alcohol (etanol) en cada unidad de dosis, lo que es equivalente a 785 mg/ml (99.5 % v/v). La administración de un máximo de 3 ampollas de este medicamento a un adulto de 70 kg de peso resultaría en una exposición a 34 mg/kg de etanol, que podría producir un aumento en la concentración de alcohol en sangre de aproximadamente 6 mg/100 ml.

Por ejemplo, para un adulto que bebe un vaso de vino o 500 ml de cerveza, la concentración de alcohol en sangre sería de, aproximadamente, 50 mg/100 ml. Como este medicamento se administra normalmente de forma lenta durante 2 horas, los efectos del alcohol pueden ser menores.

Este medicamento puede ser perjudicial en pacientes con adicción al alcohol. El contenido de alcohol deberá tenerse en cuenta para la administración a pacientes pertenecientes a grupos de riesgo, como pacientes con enfermedad hepática o epilepsia. La administración concomitante de medicamentos conteniendo propilenglicol o alcohol pueden causar una acumulación de etanol y provocar efectos adversos.

## **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

El tratamiento con Vazostenon puede potenciar el efecto de los siguientes medicamentos: antihipertensivos, vasodilatadores y de los fármacos utilizados para tratar enfermedades coronarias

La administración concomitante de Vazostenon y fármacos anticoagulantes (anticoagulantes, antiagregantes plaquetarios) puede incrementar el riesgo hemorrágico. Como alprostadil es, in vitro, un inhibidor débil de la agregación plaquetaria, se deben adoptar precauciones en pacientes que reciben otros anticoagulantes o inhibidores plaquetarios de forma concomitante.

En la mayoría de ensayos clínicos realizados se ha suspendido la administración de antiagregantes durante el tratamiento con alprostadil, con objeto de facilitar una valoración más precisa de su eficacia. En consecuencia, no se dispone de datos suficientes sobre el uso concomitante de ambas medicaciones y su administración conjunta debe, por lo tanto, excluirse.

Como alprostadil puede incrementar el efecto de los fármacos antihipertensivos (como antihipertensivos, vasodilatadores), se debe realizar un control exhaustivo de la presión arterial en los pacientes que reciben estos fármacos.

## **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

Vazostenon no debe ser administrado a mujeres en edad fértil, embarazadas o en periodo de lactancia. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento.

Se han realizado estudios pre-clínicos de fertilidad y a la dosis clínica recomendada de alprostadil, no se prevén efectos sobre la fertilidad.

## **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

Alprostadil puede causar disminución de la presión arterial sistólica y por lo tanto puede tener una influencia moderada sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Los pacientes deben ser advertidos de esta posibilidad y mencionarles la necesidad de ser precavidos al conducir un vehículo o manejar maquinaria.

#### 4.8. Reacciones adversas

Los efectos adversos a continuación se presentan por clasificación de órgano sistema y frecuencias.

La frecuencia de los posibles efectos adversos se clasifica de la siguiente manera:

Muy frecuentes	$\geq 1/10$
Frecuentes	$\geq 1/100$ a $< 1/10$
Poco frecuentes	$\geq 1/1.000$ a $< 1/100$
Raras	$\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$
Muy raras	$< 1/10.000$
Frecuencia no conocida	no puede estimarse a partir de los datos disponibles

Durante el tratamiento con alprostadil se han observado los siguientes efectos adversos:

Clasificación MedDRA órgano sistema	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Raras	Trombocitopenia, leucopenia, leucocitosis.
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Dolor de cabeza, trastornos sensoriales en la extremidad afectada
	Poco frecuentes	Mareos, debilidad, fatiga
	Raras	Estado confusional, convulsiones de origen cerebral
	Desconocida	Accidente cerebrovascular
Trastornos cardiacos y vasculares	Poco frecuentes	Hipotensión, taquicardia, angina de pecho, palpitaciones
	Raras	Arritmias, insuficiencia cardiaca biventricular que puede causar descompensación cardíaca
	Desconocida	Infarto de miocardio, hemorragia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Apnea
	Raras	Edema pulmonar, bradipnea, hipercapnia
	Desconocida	disnea
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuentes	Trastornos gastrointestinales incluyendo diarrea, náuseas, vómitos y aceleración del alprostadil (diarrea, náusea, vómitos)
	Raras	Hiperplasia de la mucosa del antro, posible obstrucción pilórica
	Desconocida	Hemorragia gastrointestinal
Trastornos hepatobiliares	Raras	Alteración de las enzimas hepáticas
Investigaciones	Poco frecuentes	Incremento en la actividad de las enzimas hepáticas (transaminasas); cambios en la concentración de la proteína C reactiva en la sangre (vuelve rápidamente al valor inicial tras la interrupción del tratamiento=
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Enrojecimiento; Edema; Rubor
Trastornos generales y condiciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Dolor, eritema y edema en la extremidad infundada tras aplicación intraarterial.
	Frecuentes	Síntomas similares con el uso intravenoso, enrojecimiento adición en la vena infundada <u>después de una administración intraarterial</u> : sensación de calor, hinchazón, edema localizado, parestesia.

	Poco frecuentes	Sudoración, escalofríos, fiebre <u>después de una administración intravenosa</u> : sensación de calor, sensación de hinchazón, edema localizado en el punto de inserción del catéter o en la extremidad tratada, enrojecimiento de la vena infundida, parestesia.
	Desconocida	Flebitis en el lugar de inyección, trombosis en el punto de inserción del catéter, sangrados localizados.
Trastornos del sistema inmune	Poco frecuentes	Reacciones alérgicas (reacciones de hipersensibilidad cutánea tales como erupción, dolor en las articulaciones, reacciones febriles, sudoración, escalofríos)
	Muy raras	Reacciones anafilácticas o anafilactoides.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Poco frecuentes	Dolor de articulaciones
	Muy raras	Engrosamiento reversible de los tejidos de huesos largos tras periodos de tratamiento de 2-4 semanas

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es).

#### **4.9. Sobredosis**

##### *Síntomas*

En caso de sobredosis con alprostadil, puede producirse una caída de la presión arterial con taquicardia, debido a sus propiedades vasodilatadoras.

Pueden observarse síntomas adicionales: síncope vasovagal con palidez, sudoración, náuseas, vómitos, isquemia del miocardio y fallo cardíaco.

Los síntomas locales pueden ser dolor, edema, y enrojecimiento a lo largo de la vena perfundida.

##### *Tratamiento*

Si se presentan síntomas de sobredosis, la perfusión se debe enlentecer o interrumpir inmediatamente. En caso de hipotensión colocar al paciente tumbado con las piernas en posición elevada. Si los síntomas persisten, debe realizarse un examen cardíaco. Si fuera necesario, se debe administrar medicamentos que estabilicen la circulación (agentes simpaticomiméticos).

En caso de aparición de alteraciones cardiovasculares graves (isquemia del miocardio, fallo cardíaco), deberá interrumpirse la infusión inmediatamente.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Terapia cardíaca, otros preparados para terapia cardíaca, prostaglandinas, código ATC: C01EA01

*Mecanismo de acción:*

El principio activo de Vazostenon es la prostaglandina E1 (alprostadil) cuyas propiedades hemodinámicas y acción antiagregante plaquetaria fundamentan su uso en el tratamiento de la enfermedad vascular periférica severa.

El alprostadil es un vasodilatador e incrementa el flujo sanguíneo mediante relajación de las arteriolas y vasos precapilares. El alprostadil mejora la microcirculación.

El alprostadil mejora las propiedades del flujo sanguíneo. Tras la perfusión intravenosa del paciente, se observa *ex vivo* un incremento de la flexibilidad del eritrocito y una inhibición de la agregación eritrocitaria.

#### Efecto sobre la musculatura vascular lisa:

Alprostadil inhibe la proliferación de células de la musculatura vascular lisa (CMV) estimuladas *in vitro* a bajas concentraciones nanomolares. A dosis terapéuticas, el alprostadil atenúa la actividad mitótica del CMV activada experimentalmente en conejos y reduce el número de CMV en vena periférica en humanos.

Tras la administración de alprostadil por vía intraarterial a dosis de 0,1 ng/kg/min, se ha observado un aumento del flujo sanguíneo en el músculo tibial anterior de pacientes con oclusión arterial crónica.

En pacientes con oclusión arterial crónica, la perfusión intravenosa de alprostadil a dosis de 5-8 ng/kg/min produce un incremento del flujo a nivel de la arteria pedia dorsal y tibial posterior.

#### Efecto inhibidor de la agregación plaquetaria:

Alprostadil es un inhibidor efectivo de la activación plaquetaria humana y animal *in vitro*. La inhibición causa cambios en la forma, agregación, secreción de constituyentes del gránulo y liberación del agente promotor de la agregación, tromboxano. En experimentos animales, el alprostadil reduce la trombogénesis *in vivo*.

La prostaglandina E1 inhibe la agregación plaquetaria humana causada por varios coagulantes. *In vitro* el 50% de la concentración inhibitoria del alprostadil sobre la agregación inducida por ADP, trombina y colágeno fue de 19, 3 y 61 ng/ml, respectivamente.

En pacientes con oclusión arterial periférica, la perfusión intraarterial de alprostadil a dosis de 0,1-1 ng/kg/min inhibe la agregabilidad plaquetaria de la sangre venosa local.

En pacientes con enfermedad arterial oclusiva crónica, la perfusión intravenosa de alprostadil a dosis de 5-10 ng/kg/min inhibe la agregabilidad plaquetaria.

La administración terapéutica en humanos causa una estimulación de la fibrinólisis y un incremento de los parámetros fibrinolíticos endógenos (plasmógeno, plasmina, actividad activadora de tejido plasminógeno).

## **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

### Absorción

El alprostadil es una sustancia endógena con una vida media extremadamente corta. Tras la perfusión intravenosa de 60 microgramos de alprostadil/2h en voluntarios sanos se detectaron concentraciones plasmáticas máximas de 5 pg/ml por encima de los valores basales (valor basal 2-3 pg/ml). Tras cesar la infusión, las concentraciones plasmáticas vuelven a los valores basales en un tiempo estimado de 10 segundos. Debido a la corta vida media, el estado de equilibrio de las concentraciones plasmáticas se alcanza rápidamente tras el comienzo de la perfusión. Aproximadamente el 90% de la PGE<sub>1</sub> en plasma está unida a proteínas.

### Distribución

Como resultado de la biotransformación, se detectan en plasma 2 metabolitos: 13,14-dihidro-alprostadil (PGE<sub>0</sub>) y 15-keto-PGE<sub>0</sub>.

En voluntarios sanos, las concentraciones medias plasmáticas de PGE<sub>0</sub> endógena medidos durante y tras la administración de perfusión intravenosa de placebo durante 2 horas fue de aproximadamente 1 mg/ml. Durante la perfusión intravenosa de 60 microgramos/2 horas se detectan en plasma niveles de PGE<sub>0</sub> de alrededor de 13 pg/ml.

Los niveles plasmáticos de 15-keto-PGE<sub>0</sub> fueron de 150 pg/ml por encima del valor basal de 8 pg/ml. Las vidas medias fueron de 1 minuto (fase  $\alpha$ ) y 30 minutos (fase  $\beta$ ) para la PGE<sub>0</sub> y de 1 minuto y 16 minutos, respectivamente, para la 15-keto-PGE<sub>0</sub>.

### Biotransformación

El alprostadil sufre biotransformación predominantemente en los pulmones. Durante el primer paso por los pulmones, el 60-90% es metabolizado. Los principales metabolitos (15-keto-PGE<sub>1</sub>, PGE<sub>0</sub> y 15-keto-PGE<sub>0</sub>) se producen por oxidación enzimática del grupo C15-OH seguida de una reducción del doble enlace C13,14.

El 15-keto-PGE<sub>1</sub> solamente se ha podido detectar en preparaciones *in vitro* de homogeneizado de pulmón, mientras que PGE<sub>0</sub> y 15-keto-PGE<sub>0</sub> se han encontrado en el plasma.

### Eliminación

Tras la degradación por  $\beta$ -oxidación y omega-oxidación, los principales metabolitos se eliminan por orina (88%) y por heces (12%) en 72 horas, la secreción total es esencialmente completa (92%) tras 24 horas de la administración. No se encontró PGE<sub>1</sub> inalterado en orina y no existe evidencia de retención a nivel tisular de PGE<sub>1</sub> o de sus metabolitos.

## **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

### *Toxicidad aguda*

Una única inyección mediante bolus intravenoso o intraarterial en ratas o ratones produce una dosis media letal DL50 de aproximadamente 20 mg/kg, en base a alprostadil. En perros, el valor es de 15 mg/kg. Los síntomas de envenenamiento incluyen bradipnea, enrojecimiento y diarrea.

### *Toxicidad crónica*

Se han llevado a cabo estudios con ratas y perros de duración de hasta 6 meses (administración intraarterial, intravenosa y/o intraperitoneal).

En ratas, la inyección de bolus intravenoso diario durante 90 días resultó en las primeras señales de toxicidad aproximadamente a los 60 microgramos/kg. En ratas, tras 6 meses de aplicación intraperitoneal diaria, la dosis sin efecto estuvo entre 50 y 100 microgramos/kg. Los órganos diana a dosis tóxicas más elevadas fueron los testículos y los riñones (p.ej. 6000 microgramos/kg, en base a dosis diaria de alprostadil).

En perros que recibieron perfusión intraarterial diarias de 6 horas durante 30 días, la dosis sin efecto estuvo entre 3,6 y 36 microgramos/kg. En perros que recibieron perfusión intravenosa diaria durante dos horas, durante 6 meses, la dosis sin efecto estuvo entre 15 y 45 microgramos/kg. A partir de 45 microgramos/kg, los efectos sobre los testículos (ocasionalmente atrofia focal) no puede descartarse.

Cuando se usa tal como está previsto, alprostadil tiene un amplio rango terapéutico y no se espera que tenga influencia sobre los testículos.

### *Riesgo mutagénico y carcinogénico*

Estudios mutagénicos suficientes indican que alprostadil no tiene efecto mutagénico. No se han realizado estudios especiales de carcinogenicidad, puesto que no son necesarios debido al comienzo de estudios de toxicidad crónica y estudios mutagénicos, así como la duración de uso terapéutica. El resultado de estos estudios sugiere que el riesgo potencial de cáncer es extremadamente bajo.

### *Toxicidad reproductiva*

No hay indicación de que alprostadil tenga efecto teratogénico. En conejos y ratas se produjeron efectos embrio letales o de retraso en el crecimiento tras la administración de 5 mg/kg/día. En ratas se observaron alteraciones de la implantación a dosis de 0,2 mg/kg. No se encontraron efectos en el desarrollo postnatal de la descendencia o en la fertilidad.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

Etanol anhidro.

### **6.2. Incompatibilidades**

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

### **6.3. Periodo de validez**

2 años.

#### Tras la dilución del medicamento:

Se ha demostrado la estabilidad en uso física y química durante 12 horas a temperaturas de hasta 20°C, protegido de la luz. Desde el punto de vista microbiológico, a no ser que el método de dilución impida el riesgo de contaminación microbiana, el producto debe usarse inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, los tiempos de conservación y condiciones antes del uso son responsabilidad del usuario.

### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

Conservar en nevera (2°C-8°C).

Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la dilución del medicamento, ver sección 6.3.

### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Ampolla de vidrio de 1 ml (tipo I). Envases de 5, 10 o 20 ampollas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

La solución para perfusión debe prepararse inmediatamente antes de su uso. Ver también sección 4.2 “Posología y método de administración”.

La solución apropiada para la dilución de Vazostenon es cloruro sódico al 0,9%. El concentrado se disuelve tras la adición de suero fisiológico inmediatamente, obteniendo una solución reconstituida transparente e incolora. La compatibilidad con otros vehículos de dilución no se ha determinado.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

AS Kevelt  
Teaduspargi 3/1  
12618 Tallinn  
Estonia

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

85924

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Abril 2021

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Septiembre 2023

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>