

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Iloprost Zentiva 10 microgramos/ml solución para inhalación por nebulizador

Iloprost Zentiva 20 microgramos/ml solución para inhalación por nebulizador

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Iloprost Zentiva 10 microgramos/ml solución para inhalación por nebulizador: Cada ampolla de 1 ml de solución contiene 10 microgramos de iloprost (como iloprost trometamol).

Iloprost Zentiva 20 microgramos/ml solución para inhalación por nebulizador: Cada ampolla de 1 ml de solución contiene 20 microgramos de iloprost (como iloprost trometamol).

Excipiente con efecto conocido

Iloprost Zentiva 10 microgramos/ml: Cada ml contiene 0,81 mg de etanol 96% (equivalente a 0,75 mg de etanol).

Iloprost Zentiva 20 microgramos/ml: Cada ml contiene 1,62 mg de etanol 96% (equivalente a 1,50 mg de etanol).

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para inhalación por nebulizador.

Iloprost Zentiva 10 microgramos/ml solución para inhalación por nebulizador: Solución transparente, incolora, libre de partículas visibles.

Iloprost Zentiva 20 microgramos/ml solución para inhalación por nebulizador: Solución transparente, incolora, libre de partículas visibles.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de pacientes adultos con hipertensión pulmonar primaria, clase funcional III de la NYHA, para mejorar la capacidad para realizar ejercicio físico y los síntomas.

4.2. Posología y forma de administración

Medicamento	Dispositivo de inhalación adecuado (nebulizador) a utilizar		
Iloprost Zentiva 10 microgramos/ml	Breelib	I-Neb AAD	Venta-Neb
Iloprost Zentiva 20 microgramos/ml	Breelib	I-Neb AAD	

El tratamiento con Iloprost Zentiva solo debe iniciarlo y controlarlo un médico con experiencia en el tratamiento de la hipertensión pulmonar.

Posología

Dosis por sesión de inhalación

Al inicio del tratamiento con Iloprost Zentiva, la primera dosis inhalada debe de ser de 2,5 microgramos de iloprost administrado por la boquilla del nebulizador. Si esta dosis se tolera bien, se debe aumentar a 5 microgramos de iloprost y mantenerse en dicha dosis. En caso de mala tolerabilidad de la dosis de 5 microgramos, la dosis se debe reducir a 2,5 microgramos de iloprost.

Dosis diaria

La dosis por sesión de inhalación debe administrarse de 6 a 9 veces al día, en función de las necesidades y la tolerabilidad individuales.

Duración del tratamiento

La duración del tratamiento depende de la situación clínica y se deja al criterio del médico. Si el paciente empeora con este tratamiento, se debe considerar la administración de prostaciclina intravenosa.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

La eliminación de iloprost está reducida en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 5.2).

Para evitar la acumulación no deseada a lo largo del día, hay que tener una precaución especial con estos pacientes durante el ajuste inicial de la dosis. Al principio, se deben administrar dosis de 2,5 microgramos de iloprost utilizando Iloprost Zentiva 10 microgramos/ml con intervalos de dosificación de 3 – 4 horas (lo que corresponde a la administración de un máximo de 6 dosis al día). Posteriormente, los intervalos de dosificación pueden acortarse con precaución en función de la tolerabilidad del paciente. Si está indicada una dosis de hasta 5 microgramos de iloprost, al principio se establecerán de nuevo intervalos de dosificación de 3 – 4 horas y se acortarán de acuerdo con la tolerabilidad de cada paciente. No es probable que se produzca una acumulación de iloprost después de varios días de tratamiento debido a la pausa nocturna en la administración del medicamento.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con un aclaramiento de creatinina > 30 ml/min (determinado a partir de la creatinina sérica utilizando la fórmula de Cockcroft y Gault). En los ensayos clínicos no se estudió a los pacientes con un aclaramiento de creatinina ≤ 30 ml/min. Los datos disponibles sobre la administración de iloprost por vía intravenosa indican que la eliminación está reducida en pacientes con insuficiencia renal que requieren diálisis. Por consiguiente, en estos pacientes se deberán aplicar las mismas recomendaciones de dosificación que las indicadas para los pacientes con insuficiencia hepática (ver arriba).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Iloprost Zentiva en niños de hasta 18 años. No se dispone de datos de ensayos clínicos controlados.

Forma de administración

Iloprost Zentiva se utiliza por vía inhalatoria mediante nebulización.

Para reducir al mínimo la exposición accidental, se recomienda mantener la habitación bien ventilada.

Iloprost Zentiva solución para inhalación por nebulizador listo para usar se administra con un dispositivo de inhalación adecuado (nebulizador) (ver más adelante y sección 6.6).

Los pacientes estabilizados con un nebulizador no deben cambiar a otro nebulizador sin la supervisión del médico a cargo del tratamiento, ya que se ha demostrado que nebulizadores diferentes producen aerosoles

con características físicas ligeramente diferentes y que la administración de la solución puede ser más rápida (ver sección 5.2).

– Breelib

Breelib es un dispositivo pequeño, manual, que funciona con batería, activado con la respiración y con tecnología de malla vibratoria.

Iloprost Zentiva 10 microgramos/ml e Iloprost Zentiva 20 microgramos/ml solución para inhalación por nebulizador

Iloprost Zentiva 10 microgramos/ml solución para inhalación por nebulizador (ampolla de 1 ml) administra 2,5 microgramos e Iloprost Zentiva 20 microgramos/ml solución para inhalación por nebulizador administra 5 microgramos en la boquilla del nebulizador Breelib.

Al inicio del tratamiento con Iloprost Zentiva o si el paciente cambia de un dispositivo alternativo, la primera inhalación se debe realizar con una ampolla de 1 ml de Iloprost Zentiva 10 microgramos/ml (ver sección 4.4). Si se tolera bien la inhalación con Iloprost Zentiva 10 microgramos/ml, se debe aumentar la dosis utilizando Iloprost Zentiva 20 microgramos/ml. Esta dosis se debe mantener. En caso de mala tolerabilidad de Iloprost Zentiva 20 microgramos/ml, se debe reducir la dosis utilizando una ampolla de 1 ml de Iloprost Zentiva 10 microgramos/ml (ver sección 4.4).

La duración de una sesión de inhalación con el nebulizador Breelib es de unos 3 minutos aproximadamente, lo cual refleja la velocidad de administración más alta del Breelib en comparación con otros nebulizadores.

Los pacientes que inician el tratamiento con Iloprost Zentiva o cambian de un dispositivo alternativo a Breelib deben ser estrechamente supervisados por el médico a cargo del tratamiento para asegurar que la dosis y velocidad de inhalación son bien toleradas.

Si utiliza el nebulizador Breelib, se deben seguir las instrucciones de uso que acompañan al dispositivo.

Llene la cámara de medicación con Iloprost Zentiva inmediatamente antes de su uso.

– I-Neb AAD

El sistema I-Neb AAD es un dispositivo nebulizador portátil, manual y con tecnología de malla vibratoria. Este dispositivo genera pequeñas gotas por ultrasonidos, que obligan a pasar la solución a través de una malla. Se ha demostrado que el nebulizador I-Neb AAD es adecuado para la administración de Iloprost Zentiva 10 microgramos/ml y 20 microgramos/ml solución para inhalación por nebulizador. La medida de la mediana del diámetro aerodinámico de la masa (MMAD) de las partículas de aerosol utilizando los sistemas nebulizadores I-Neb equipados con el disco de nivel 10 de potencia fue similar entre las soluciones para inhalación por nebulizador Iloprost Zentiva 20 microgramos/ml (programa dorado) e Iloprost Zentiva 10 microgramos/ml (programa morado) (alrededor de 2 micrómetros) pero con una administración más rápida cuando se utilizó Iloprost Zentiva 20 microgramos/ml.

La dosis administrada por el sistema I-Neb AAD es controlada por la cámara de medicación, en combinación con un disco de control. Cada cámara de medicación dispone de un código de color y tiene un disco de control con su código de color correspondiente.

Iloprost Zentiva 10 microgramos/ml solución para inhalación por nebulizador

Al inicio del tratamiento con Iloprost Zentiva con el sistema I-Neb, la primera dosis inhalada debe ser de 2,5 microgramos de iloprost administrado en la boquilla del nebulizador utilizando la ampolla de 1 ml de Iloprost Zentiva 10 microgramos/ml. Si esta dosis se tolera bien, se debe aumentar la dosis a 5 microgramos de iloprost utilizando la ampolla de 1 ml de Iloprost Zentiva 10 microgramos/ml y mantenerse en esa dosis. En caso de mala tolerabilidad de la dosis de 5 microgramos, la dosis debe ser reducida a 2,5 microgramos de iloprost.

Este nebulizador controla el patrón respiratorio para determinar el tiempo de inhalación requerido para administrar la dosis preestablecida de 2,5 o 5 microgramos de iloprost.

Para dosis de 2,5 microgramos de Iloprost Zentiva 10 microgramos/ml, se usa la cámara de medicación con

el pestillo rojo junto al disco de control rojo.

Para dosis de 5 microgramos de Iloprost Zentiva 10 microgramos/ml, se usa la cámara de medicación con el pestillo morado junto al disco de control morado.

En cada sesión de inhalación con el I-Neb AAD, se transferirá el contenido de una ampolla de 1 ml de Iloprost Zentiva 10 microgramos/ml, a la cámara de medicación, inmediatamente, antes del uso.

Medicamento	Dosis	I-Neb AAD		Tiempo de inhalación estimado
		Pestillo de la cámara de medicación	Disco de control	
Iloprost Zentiva 10 microgramos/ml	2,5 microgramos	rojo	rojo	3,2 min
	5 microgramos	morado	morado	6,5 min

Iloprost Zentiva 20 microgramos/ml solución para inhalación por nebulizador

Solo se podría considerar el cambio a Iloprost Zentiva 20 microgramos/ml en los pacientes que se mantienen con la dosis de 5 microgramos y que han experimentado, de forma repetida, tiempos de inhalación prolongados con Iloprost Zentiva 10 microgramos/ml, que podrían dar lugar a una inhalación incompleta.

Si se realiza el cambio de Iloprost Zentiva 10 microgramos/ml a Iloprost Zentiva 20 microgramos/ml, es necesaria una estrecha supervisión del médico a cargo del tratamiento para controlar la tolerancia aguda en relación a la rápida tasa de administración de iloprost con el doble de concentración.

Este nebulizador controla el patrón respiratorio para determinar el tiempo de inhalación requerido para administrar la dosis preestablecida de 5 microgramos de iloprost.

Para dosis de 5 microgramos de Iloprost Zentiva 20 microgramos/ml, se usa la cámara de medicación con el pestillo dorado junto al disco de control dorado.

En cada sesión de inhalación con el I-Neb AAD, se transfiere el contenido de una ampolla de 1 ml de Iloprost Zentiva 20 microgramos/ml a la cámara de medicación inmediatamente antes del uso.

Medicamento	Dosis	I-Neb AAD	
		Pestillo de la cámara de medicación	Disco de control
Iloprost Zentiva 20 microgramos/ml	5 microgramos	dorado	dorado

– Venta-Neb

Venta-Neb, un nebulizador ultrasónico portátil con batería, ha demostrado ser adecuado para la administración de dos ampollas de 1 ml de Iloprost Zentiva 10 microgramos/ml solución para inhalación por nebulizador. Se determinó que la MMAD medida de las gotas de aerosol era 2,6 micrómetros.

Al inicio del tratamiento con Iloprost Zentiva administrado con Venta-Neb, la primera dosis inhalada debe ser de 2,5 microgramos de iloprost administrado en la boquilla del nebulizador utilizando dos ampolla de 1 ml de Iloprost Zentiva 10 microgramos/ml. Si se tolera bien esta dosis, se debe aumentar a 5 microgramos de iloprost utilizando una ampolla de 2 ml de Iloprost Zentiva 10 microgramos/ml y mantenerse en dicha dosis. En caso de mala tolerabilidad de la dosis de 5 microgramos, la dosis se debe reducir a 2,5 microgramos de iloprost.

En cada sesión de inhalación con el Venta-Neb se transfiere el contenido de una ampolla de 2 ml de Iloprost Zentiva 10 microgramos/ml, al interior de la cámara de medicación del nebulizador, inmediatamente antes de su uso.

Se pueden utilizar dos programas:

P1 Programa 1: 5 microgramos de principio activo en la boquilla, 25 ciclos de inhalación.

P2 Programa 2: 2,5 microgramos de principio activo en la boquilla, 10 ciclos de inhalación. El médico es quien selecciona el programa preajustado.

Una señal óptica y acústica del sistema Venta-Neb avisa al paciente para que inhale. Se detiene automáticamente después de aplicar la dosis preestablecida.

Para obtener el tamaño óptimo de la gota para la administración de Iloprost Zentiva 10 microgramos/ml solución para inhalación por nebulizador se debe usar la placa deflectora verde. Consulte el manual de instrucciones para conocer los detalles del nebulizador Venta-Neb.

Medicamento	Dosis de iloprost en la boquilla	Tiempo de inhalación estimado
Iloprost Zentiva 10 microgramos/ml	2,5 microgramos	4 min
	5 microgramos	8 min

Otros sistemas de nebulización

No se han establecido la eficacia y la tolerabilidad del iloprost inhalado cuando se administra con otros sistemas de nebulización que tienen características de nebulización de la solución de iloprost diferentes.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Patologías en las que los efectos de Iloprost Zentiva sobre las plaquetas puedan aumentar el riesgo de hemorragias (por ejemplo, úlcera péptica activa, traumatismo, hemorragia intracraneal).
- Cardiopatía coronaria grave o angina inestable.
- Infarto de miocardio en los 6 meses anteriores.
- Insuficiencia cardíaca descompensada sin supervisión médica estricta.
- Arritmias graves.
- Episodios cerebrovasculares (por ejemplo, accidente isquémico transitorio, ictus) en los 3 meses anteriores.
- Hipertensión pulmonar debida a enfermedad venooclusiva.
- Valvulopatías congénitas o adquiridas con alteraciones clínicamente significativas de la función miocárdica no relacionadas con la hipertensión pulmonar.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

No se recomienda el uso de Iloprost Zentiva en pacientes con hipertensión pulmonar inestable, con insuficiencia cardíaca derecha avanzada. Se debe considerar el cambio a otro tratamiento farmacológico en caso de deterioro o empeoramiento de la insuficiencia cardíaca derecha.

Hipotensión

Se deberá controlar la presión arterial al inicio del tratamiento con Iloprost Zentiva. En pacientes con hipotensión y en pacientes con hipotensión postural, o aquellos que están en tratamiento con medicamentos que se conoce pueden disminuir la presión arterial, se deberá emplear con precaución para evitar una hipotensión aún mayor. No se debe instaurar Iloprost Zentiva en pacientes con una presión arterial sistólica inferior a 85 mmHg.

Los médicos deben prestar atención a la presencia de situaciones o medicamentos concomitantes que puedan aumentar el riesgo de hipotensión y síncope (ver sección 4.5).

Síncope

La duración del efecto vasodilatador pulmonar del iloprost inhalado es corta (1 – 2 horas).

El síncope es un síntoma frecuente de la enfermedad en sí y se puede producir también durante el tratamiento. Los pacientes que presenten síncope asociado a hipertensión pulmonar deben evitar todo esfuerzo excepcional, por ejemplo, durante la práctica de ejercicio físico. Puede ser útil realizar una inhalación antes del ejercicio físico. La aparición incrementada de síncope puede indicar lapsos terapéuticos, eficacia insuficiente y/o deterioro de la enfermedad. Se debe considerar la necesidad de adaptar y/o modificar el tratamiento (ver sección 4.8).

Pacientes con enfermedades de las vías respiratorias

La inhalación de iloprost podría inducir broncoespasmo, especialmente en los pacientes con hiperreactividad bronquial (ver sección 4.8). Además, no se ha establecido el efecto beneficioso de iloprost en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y asma grave. Se debe vigilar cuidadosamente a los pacientes con infecciones pulmonares agudas concomitantes, EPOC y asma grave.

Enfermedad venooclusiva pulmonar

Los vasodilatadores pulmonares pueden empeorar significativamente el estado cardiovascular de los pacientes con enfermedad venooclusiva pulmonar. Si aparecen signos de edema pulmonar se debe considerar la posibilidad de enfermedad venooclusiva pulmonar asociada y se debe interrumpir el tratamiento con Iloprost Zentiva.

Interrupción del tratamiento

Si se interrumpe el tratamiento con iloprost, no se descarta formalmente el riesgo de un efecto de rebote. Se debe vigilar cuidadosamente al paciente cuando se interrumpa el tratamiento con iloprost inhalado, y se debe considerar un tratamiento alternativo en los pacientes en estado crítico.

Insuficiencia renal o hepática

Los datos disponibles con la administración de iloprost por vía intravenosa indicaron que la eliminación de iloprost está reducida en los pacientes con insuficiencia hepática y en los que presentan insuficiencia renal que precisa diálisis (ver sección 5.2). Se recomienda un ajuste de la dosis inicial cuidadoso con intervalos de dosificación de 3 – 4 horas (ver sección 4.2).

Niveles de glucemia

El tratamiento oral prolongado con clatrato de iloprost en perros durante un período máximo de 1 año se asoció con niveles de glucemia en ayunas ligeramente elevados. No se puede excluir que esto sea también relevante en el ser humano con el tratamiento prolongado con Iloprost Zentiva.

Exposición accidental a Iloprost Zentiva

Para reducir al mínimo la exposición accidental, se recomienda utilizar Iloprost Zentiva con nebulizadores dotados de sistemas activados por la inhalación (como por ejemplo, Breelib o I-Neb) y mantener la habitación bien ventilada.

Los recién nacidos, lactantes y embarazadas no deben ser expuestos a Iloprost Zentiva en el aire ambiental.

Contacto cutáneo y ocular, ingestión oral

La solución para inhalación por nebulizador Iloprost Zentiva no debe entrar en contacto con la piel y los ojos; se debe evitar la ingestión oral de la solución Iloprost Zentiva. Durante la sesión de nebulización se debe evitar la mascarilla facial, y emplearse solo la boquilla.

Iloprost Zentiva contiene etanol

Iloprost Zentiva 10 microgramos/ml solución para inhalación por nebulizador: Este medicamento contiene 0,75 mg de etanol en 1ml de la solución para inhalación por nebulizador que equivale a 0,81 mg de etanol

96% (v/v).

Iloprost Zentiva 20 microgramos/ml solución para inhalación por nebulizador: Este medicamento contiene 1,5 mg de etanol en 1ml de la solución para inhalación por nebulizador que equivale a 1,62 mg de etanol 96% (v/v).

La pequeña cantidad de alcohol que contiene este medicamento no produce ningún efecto perceptible.

Cambio al nebulizador Breelib

Se dispone de datos limitados sobre el uso del nebulizador Breelib. En pacientes que cambien de un dispositivo alternativo al nebulizador Breelib, la primera inhalación se debe realizar con Iloprost Zentiva 10 microgramos/ml (ampolla de 1 ml) administrando 2,5 microgramos de iloprost en la boquilla y bajo estrecha supervisión médica para asegurar que la rápida inhalación proporcionada con Breelib se tolera bien. Se debe realizar una primera administración con 2,5 microgramos aunque el paciente ya haya estado estable con 5 microgramos inhalados con un dispositivo alternativo (ver sección 4.2).

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Iloprost puede potenciar el efecto de los vasodilatadores y agentes antihipertensivos y por tanto favorecer el riesgo de hipotensión (ver sección 4.4). Se recomienda precaución en caso de administración concomitante de Iloprost Zentiva con otros agentes antihipertensivos o vasodilatadores, ya que puede ser necesario ajustar las dosis.

Dado que iloprost inhibe la función plaquetaria, su uso con las siguientes sustancias puede aumentar la inhibición plaquetaria mediada por iloprost, aumentando así el riesgo de sangrado:

- Anticoagulantes, como:
 - Heparina.
 - Anticoagulantes orales (cumarínicos o directos).
- Otros inhibidores de la agregación plaquetaria, como:
 - Ácido acetilsalicílico.
 - Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos.
 - Inhibidores no selectivos de la fosfodiesterasa, como pentoxifilina.
 - Inhibidores selectivos de la fosfodiesterasa 3 (PDE3), como cilostazol o anagrelida.
 - Ticlopidina.
 - Clopidogrel.
 - Antagonistas de la glucoproteína IIb/IIIa, como:
 - Abciximab.
 - Eptifibatida.
 - Tirofibán.
 - Defibrotida.

Se recomienda una vigilancia cuidadosa de los pacientes que toman anticoagulantes u otros inhibidores de la agregación plaquetaria de acuerdo con la práctica médica habitual.

La perfusión intravenosa de iloprost carece de efecto sobre la farmacocinética de dosis orales repetidas de digoxina o sobre la farmacocinética del activador tisular del plasminógeno (t-PA) administrado de forma simultánea en los pacientes.

Aunque no se han realizado estudios clínicos, los estudios *in vitro* en los que se ha evaluado la capacidad inhibidora del iloprost sobre la actividad de las enzimas del citocromo P450 han revelado que no cabe esperar que iloprost inhiba de forma importante el metabolismo de los fármacos a través de estas enzimas.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con Iloprost Zentiva.

Embarazo

Las mujeres con hipertensión pulmonar (HP) deben evitar quedarse embarazadas ya que puede llevar a un empeoramiento potencialmente mortal de la enfermedad.

Los estudios realizados en animales han mostrado efectos sobre la reproducción (ver sección 5.3). Los datos relativos al uso de iloprost en mujeres embarazadas son limitados. Si se produce un embarazo, teniendo en cuenta el beneficio potencial para la madre, el uso de Iloprost Zentiva durante el embarazo puede ser considerado, solo tras una evaluación beneficio-riesgo cuidadosa, en aquellas mujeres que decidan proseguir con el mismo a pesar de los riesgos conocidos de hipertensión pulmonar durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si iloprost o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Se han observado niveles muy bajos de iloprost en la leche de ratas (ver sección 5.3). No se puede excluir el riesgo potencial en lactantes y es preferible evitar la lactancia durante el tratamiento con Iloprost Zentiva.

Fertilidad

Los estudios realizados en animales no han mostrado efectos perjudiciales de iloprost sobre la fertilidad.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Iloprost Zentiva sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es importante para pacientes que experimenten síntomas de hipotensión como mareo.

Es preciso tener cuidado al inicio del tratamiento hasta que se hayan determinado los efectos sobre la persona.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Además de los efectos locales que resultan de la administración de iloprost en inhalación, como la tos, las reacciones adversas de iloprost son debidas a las propiedades farmacológicas de las prostaciclinas.

Las reacciones adversas más frecuentemente observadas ($\geq 20\%$) en los ensayos clínicos incluyen vasodilatación (incluyendo hipotensión), cefalea y tos. Las reacciones adversas más graves fueron hipotensión, episodios de sangrado y broncoespasmo.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas recogidas en la siguiente tabla se basan en datos agrupados de ensayos clínicos de fase II y III que incluyeron 131 pacientes tratados con iloprost y en datos del seguimiento post-comercialización. Las frecuencias de las reacciones adversas se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$) y frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$). Las reacciones adversas identificadas únicamente durante el seguimiento post-comercialización y para las que la frecuencia no pudo estimarse a partir de los datos de los ensayos clínicos, se recogen en la columna de "Frecuencia no conocida".

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencias.

Sistema de clasificación de órganos (MedDRA)	Muy frecuentes	Frecuentes	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Episodios de sangrado*§		Trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Mareo	
Trastornos cardiacos		Taquicardia Palpitaciones	
Trastornos vasculares	Vasodilatación Rubefacción	Síncope§ (ver sección 4.4) Hipotensión*	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Malestar torácico/ Dolor torácico Tos	Disnea Dolor faringolaríngeo Irritación de garganta	Broncoespasmo* (ver sección 4.4) / Sibilancias
Trastornos gastrointestinales	Náusea	Diarrea Vómitos Irritación en boca y lengua incluyendo dolor	Disgeusia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Eritema	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor mandibular / Trismus		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Edema periférico§		

* Se han comunicado casos potencialmente mortales y/o mortales.

§ Ver sección “Descripción de reacciones adversas seleccionadas”.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Los episodios de sangrado (en su mayoría epistaxis y hemoptisis) fueron muy frecuentes, como era de esperar en este tipo de pacientes, ya que gran parte de ellos están en tratamiento con medicación anticoagulante. El riesgo de sangrado puede aumentar en los pacientes tratados de forma conjunta con inhibidores potenciales de la agregación plaquetaria o anticoagulantes (ver sección 4.5). Entre los casos mortales se encontraban hemorragias cerebrales e intracraneales.

El síncope es un síntoma frecuente de la propia enfermedad, pero también puede aparecer durante el tratamiento. El aumento de la frecuencia en la aparición de síncope puede estar relacionado con el deterioro de la enfermedad o con una eficacia insuficiente del medicamento (ver sección 4.4).

En ensayos clínicos, se notificó edema periférico en el 12,2% de los pacientes tratados con iloprost y en el 16,2% de los tratados con placebo. El edema periférico es un síntoma muy frecuente de la propia enfermedad, pero también puede aparecer durante el tratamiento. La aparición de edema periférico puede estar relacionada con el deterioro de la enfermedad o con una eficacia insuficiente del medicamento.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las 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

4.9. Sobredosis

Síntomas

Se notificaron los casos de sobredosis. Los síntomas de sobredosis están principalmente relacionados con el efecto vasodilatador de iloprost. Los síntomas frecuentemente observados tras una sobredosis son mareo, cefalea, rubefacción, náuseas, dolor mandibular o de espalda. También puede producirse hipotensión, aumento de la presión arterial, bradicardia o taquicardia, vómito, diarrea y dolor en las extremidades.

Tratamiento

No se conoce un antídoto específico. Se recomienda la interrupción de la sesión de inhalación, vigilancia y tratamiento sintomático.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antitrombóticos, inhibidores de la agregación plaquetaria excluyendo heparina (código ATC: B01AC11).

Iloprost, el principio activo de Iloprost Zentiva, es un análogo sintético de la prostaciclina. Se han observado los siguientes efectos farmacológicos *in vitro*:

- Inhibición de la agregación, adhesión y liberación plaquetarias.
- Dilatación de arteriolas y vénulas.
- Aumento de la densidad capilar y disminución de la permeabilidad capilar aumentada en la microcirculación provocada por mediadores tales como serotonina o histamina.
- Estimulación del potencial fibrinolítico endógeno.

Los efectos farmacológicos tras la inhalación de Iloprost Zentiva son:

Vasodilatación directa del lecho arterial pulmonar con una mejoría significativa consiguiente de la presión arterial pulmonar, de la resistencia vascular pulmonar, del gasto cardíaco y de la saturación venosa de oxígeno mixta.

En un pequeño estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 12 semanas de duración (estudio STEP), 34 pacientes fueron tratados con bosentan 125 mg dos veces al día durante al menos 16 semanas y que presentaron condiciones hemodinámicas estables antes de ser reclutados, toleraron la adición de iloprost inhalado a la concentración de 10 microgramos/ml (hasta 5 microgramos de 6 a 9 veces al día durante las horas de vigilia). La dosis media inhalada al día fue de 27 microgramos y el número medio de inhalaciones por día fue de 5,6. Los efectos adversos agudos en pacientes que recibían bosentan e iloprost de forma concomitante fueron consistentes con aquellos observados en una experiencia más amplia en el estudio de fase III, en el que los pacientes solo recibieron iloprost. No pudo obtenerse una conclusión fiable sobre la eficacia de la asociación, ya que el tamaño de la muestra era limitado y el estudio fue de corta duración.

No se dispone de datos de ensayos clínicos en los que se haya comparado directamente en observaciones intrapaciente la respuesta hemodinámica aguda después de la administración de iloprost intravenoso e iloprost inhalado. La hemodinámica observada sugiere una respuesta aguda con un efecto preferente del tratamiento inhalado sobre los vasos pulmonares. El efecto vasodilatador pulmonar de cada inhalación se

estabiliza en 1 – 2 horas.

Sin embargo, se considera que el valor predictivo de estos datos hemodinámicos agudos es limitado, ya que la respuesta aguda no se correlaciona en todos los casos con un efecto beneficioso a largo plazo del tratamiento con iloprost inhalado.

Eficacia en pacientes adultos con hipertensión pulmonar

Se ha realizado un ensayo clínico de fase III aleatorizado, doble ciego, multicéntrico controlado con placebo (estudio RRA02997) con 203 pacientes adultos (iloprost inhalado a la concentración de 10 microgramos/ml: n = 101; placebo n = 102) con hipertensión pulmonar estable. El iloprost inhalado (o el placebo) fue añadido al tratamiento de estos pacientes que podía incluir una combinación de anticoagulantes, vasodilatadores (por ej. antagonistas del calcio), diuréticos, oxígeno y digitálicos, pero no PGI 2 (prostaciclina o sus análogos). De los pacientes incluidos, 108 fueron diagnosticados de hipertensión pulmonar primaria, 95 fueron diagnosticados de hipertensión pulmonar secundaria, de los cuales 56 estaban asociados a la enfermedad tromboembólica crónica, 34 con enfermedades del tejido conectivo (incluyendo CREST y esclerodermia) y 4 fueron considerados relacionados con medicamentos supresores del apetito. Los resultados basales de la prueba de la marcha de los 6 minutos reflejaron una limitación moderada al ejercicio: en el grupo con iloprost la media fue de 332 metros (mediana: 340 metros) y la media del grupo placebo fue de 315 metros (mediana: 321 metros). En el grupo de iloprost, la mediana de la dosis inhalada diaria fue 30 microgramos (intervalo 12,5 – 45 microgramos/día). La variable principal de eficacia definida para este ensayo fue un criterio de respuesta combinado consistente en una mejora de la capacidad de ejercicio físico (prueba de la marcha de los 6 minutos caminando) a las 12 semanas en por lo menos un 10% respecto a los valores iniciales y la mejora de al menos una clase funcional de la NYHA a las 12 semanas respecto a los valores iniciales, y sin deterioro de la hipertensión pulmonar o muerte antes de las 12 semanas. La tasa de respuesta al iloprost fue 16,8% (17/101) y la tasa de respuesta en el grupo placebo fue 4,9% (5/102) (p = 0,007).

En el grupo tratado con iloprost, el cambio medio respecto a los valores iniciales a las 12 semanas de tratamiento, en la distancia caminada en la prueba de la marcha de los 6 minutos caminando, aumentó en 22 metros (-3,3 metros en el grupo placebo; no hay datos imputables a fallecimiento o falta de datos).

En el grupo tratado con iloprost la clase funcional de la NYHA mejoró en un 26% de los pacientes (en los del grupo placebo: 15%) (p = 0,032), no varió en un 67,7% de los pacientes (en los del grupo placebo: 76%) y empeoró en un 6,3% (en los del grupo placebo: 9%). Los parámetros hemodinámicos invasivos fueron valorados al inicio y después de 12 semanas de tratamiento.

Un análisis por subgrupos de pacientes mostró que no se observaba ningún efecto del tratamiento en comparación con el placebo en la prueba de la marcha de los 6 minutos caminando en el subgrupo de pacientes con hipertensión pulmonar secundaria.

En un subgrupo de 49 pacientes con hipertensión pulmonar primaria en tratamiento con iloprost inhalado durante 12 semanas (46 pacientes en el grupo placebo), se observó un aumento medio en la prueba de la marcha de los 6 minutos caminando de 44,7 metros respecto a un valor inicial medio de 329 metros frente al cambio de -7,4 metros respecto a un valor inicial medio de 324 metros en el grupo placebo (no hay datos imputables a fallecimiento o falta de datos).

Población pediátrica

No se ha realizado ningún estudio con iloprost en niños con hipertensión pulmonar.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Al administrar iloprost a la concentración de 10 microgramos/ml por vía inhalatoria en pacientes con hipertensión pulmonar o voluntarios sanos (dosis de iloprost en la boquilla: 5 microgramos; tiempo de inhalación entre 4,6 – 10,6 min), se observaron concentraciones plasmáticas máximas medias de aproximadamente 100 – 200 picogramos/ml al finalizar la sesión de inhalación. Estas concentraciones se reducen con una semivida comprendida aproximadamente entre 5 – 25 minutos. De 30 minutos a 2 horas después del final de la inhalación, iloprost no se detecta en el compartimiento central (límite de

cuantificación de 25 picogramos/ml).

Distribución

No se realizaron estudios después de la inhalación.

Tras la perfusión intravenosa, el volumen de distribución aparente en estado de equilibrio fue de 0,6 – 0,8 l/kg en personas sanas. La unión total de iloprost a las proteínas plasmáticas es independiente de la concentración en el rango de 30 – 3.000 picogramos/ml y representa aproximadamente el 60%, del cual el 75% se une a la albúmina.

Biotransformación

No se realizaron estudios sobre el metabolismo de iloprost tras su administración por inhalación de iloprost.

Tras la administración intravenosa, iloprost se metaboliza mediante betaoxidación de la cadena lateral carboxílica. No se elimina ninguna fracción de la sustancia sin modificar. El metabolito principal es el tetranor-iloprost, que está presente en la orina en forma libre y conjugada. El tetranor-iloprost es farmacológicamente inactivo como se ha demostrado en experimentos en animales. Los resultados de los estudios *in vitro* revelan que el metabolismo dependiente de CYP 450 solo desempeña un pequeño papel en la biotransformación de iloprost. Además, estudios *in vitro* sugieren que el metabolismo de iloprost en los pulmones es similar tras la administración intravenosa y la inhalación.

Eliminación

No se realizaron estudios tras la administración por inhalación.

En personas con función hepática y renal normales, la disposición de iloprost tras la perfusión intravenosa se caracteriza, en la mayoría de los casos, por un perfil en 2 fases para las que se ha calculado unas semividas medias de 3 – 5 minutos y de 15 – 30 minutos. El aclaramiento total de iloprost es de aproximadamente 20 ml/kg/min, lo que indica una contribución extrahepática en el metabolismo de iloprost.

Se realizó un estudio de equilibrio de masa empleando ³H-iloprost en sujetos sanos. Tras la perfusión intravenosa, se recuperó el 81% de la radiactividad total, correspondiendo el 68% a la orina y el 12% a las heces. Los metabolitos se eliminan del plasma y de la orina en dos fases, para las que se han calculado semividas de 2 a 5 horas (plasma) y de 2 a 18 horas (orina).

Características farmacocinéticas después del uso con otros nebulizadores

Nebulizador Breelib:

En un estudio aleatorizado y cruzado, con 27 pacientes, estables con iloprost 10 microgramos/ml inhalado con I-Neb, se investigaron las características farmacocinéticas del iloprost después de la inhalación de dosis únicas de 2,5 ó 5 microgramos de iloprost utilizando el nebulizador Breelib o el sistema I-Neb AAD. Tras la inhalación de estas dosis con Breelib, las concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) y las exposiciones sistémicas ($AUC(0 - t_{última})$) aumentaron de manera proporcional a la dosis.

La C_{max} y el $AUC(0 - t_{última})$ tras la inhalación de 5 microgramos de iloprost administrados con iloprost 20 microgramos/ml, utilizando el nebulizador Breelib, fueron un 77% y un 42%, respectivamente, más altas en comparación con la inhalación de la misma dosis con iloprost 10 microgramos/ml, utilizando el sistema I-Neb AAD. No obstante, la C_{max} y el $AUC(0 - t_{última})$ de iloprost tras la inhalación con Breelib se mantuvieron dentro del intervalo de valores observados con iloprost 10 microgramos/ml utilizando otros inhaladores en distintos estudios.

Nebulizador I-Neb AAD:

Las características farmacocinéticas en las condiciones específicas del estudio de tiempo de inhalación prolongado se investigaron en un estudio aleatorizado y cruzado con 19 varones adultos sanos tras la inhalación de dosis únicas de iloprost Zentiva 10 microgramos/ml y de iloprost 20 microgramos/ml (dosis de 5 microgramos de iloprost en la boquilla) con el I-Neb. Se constataron exposiciones sistémicas comparables ($AUC(0 - t_{última})$) y unas concentraciones séricas máximas (C_{max}) aproximadamente un 30%

más altas tras la inhalación de iloprost 20 microgramos/ml en comparación con iloprost 10 microgramos/ml, lo que concuerda con el menor tiempo de inhalación observado al utilizar iloprost 20 microgramos/ml.

Otras poblaciones especiales

Insuficiencia renal

En un estudio realizado con iloprost en perfusión intravenosa, se observó que los pacientes con insuficiencia renal en fase terminal tratados con diálisis intermitente presentaban una disminución significativa del aclaramiento (CL medio = 5 ± 2 ml/min/kg) con relación a los pacientes con insuficiencia renal que no se tratan con diálisis intermitente (CL medio = 18 ± 2 ml/min/kg).

Insuficiencia hepática

Como iloprost se metaboliza principalmente en el hígado, las concentraciones plasmáticas del principio activo varían con las alteraciones de la función hepática. Se obtuvieron en un ensayo los resultados de 8 pacientes con cirrosis hepática que recibieron el preparado por vía intravenosa. Se estimó que el aclaramiento medio de iloprost era de 10 ml/min/kg.

Sexo

El sexo carece de importancia clínica en la farmacocinética de iloprost.

Pacientes de edad avanzada

No se ha investigado la farmacocinética en pacientes de edad avanzada.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad sistémica

En estudios de toxicidad aguda, la administración de dosis intravenosas y orales únicas de iloprost produjo síntomas graves de intoxicación o la muerte (vía intravenosa) en dosis aproximadamente 2 órdenes de magnitud por encima de la dosis terapéutica intravenosa. A la vista de la gran potencia farmacológica de iloprost y de las dosis absolutas terapéuticas necesarias, los resultados observados en los estudios de toxicidad aguda no indican un riesgo de efectos adversos agudos en seres humanos.

Como cabe esperar con una prostaciclina, iloprost produjo efectos hemodinámicos (vasodilatación, enrojecimiento de la piel, hipotensión, inhibición de la función plaquetaria, dificultad respiratoria) y signos generales de intoxicación como apatía, alteraciones de la marcha y cambios posturales.

La administración de iloprost en perfusión continua por vía intravenosa o subcutánea durante un período de hasta 26 semanas en roedores y no roedores no causó toxicidad en ningún órgano en dosis 14 a 47 veces superiores a las terapéuticas sistémicas en seres humanos (determinadas mediante la concentración plasmática). Se observaron tan solo efectos farmacológicos previsibles como hipotensión, enrojecimiento de la piel, disnea y aumento de la motilidad intestinal.

En un estudio de inhalación crónica en ratas durante 26 semanas, la dosis máxima alcanzable de 48,7 microgramos/kg/día se identificó como “nivel sin efecto adverso observable” (NOAEL). La exposición sistémica superó en más de 10 veces (C_{max} , AUC acumulada) la exposición terapéutica en seres humanos tras la inhalación.

Genotoxicidad, carcinogénesis

Los estudios *in vitro* (células bacterianas, de mamíferos, linfocitos humanos) e *in vivo* (test de los micronúcleos) para la detección de efectos genotóxicos no evidenciaron potencial mutagénico.

No se observó potencial oncogénico del iloprost en estudios de carcinogénesis realizados en ratas y en ratones.

Toxicidad para la reproducción

En estudios de toxicidad embrionaria y fetal, la administración intravenosa continua de iloprost en ratas originó anomalías en falanges aisladas de las patas delanteras en algunos fetos/crías, de forma no dosis-dependiente.

Estas alteraciones no deben considerarse efectos teratogénicos, sino que más probablemente estén relacionados con un retraso del crecimiento inducido por iloprost en la organogénesis tardía debido a las alteraciones hemodinámicas en la unidad fetoplacentaria. No se constataron problemas en el desarrollo postnatal ni en la capacidad reproductiva de los descendientes que se criaron, lo que indica que el retraso observado en las ratas se compensó durante el desarrollo postnatal. En estudios comparables de toxicidad embrionaria en conejos y monos no se observaron estas anomalías digitales ni otras alteraciones estructurales macroscópicas incluso después de la administración de dosis considerablemente mayores, que se encontraban muchas veces por encima de la dosis humana.

Se observó el paso de concentraciones bajas de iloprost y/o metabolitos a la leche materna en ratas (menos del 1% de la dosis de iloprost administrada por vía intravenosa). No se constataron problemas en el desarrollo postnatal ni en la capacidad reproductiva de los animales expuestos durante la lactancia.

Tolerabilidad local, sensibilización por contacto y potencial antigénico

En estudios de inhalación en ratas, la administración de una formulación de iloprost a una concentración de 20 microgramos/ml durante un período de hasta 26 semanas no causó ninguna irritación local en las vías respiratorias superiores ni inferiores.

En un estudio de sensibilización dérmica (prueba de maximización) y en otro de antigenicidad en cobayas no se observó potencial de sensibilización.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Trometamol
Etanol 96%
Cloruro de sodio
Ácido clorhídrico (para el ajuste del pH)
Agua para preparaciones inyectables

6.2. Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3. Periodo de validez

Iloprost Zentiva 10 microgramos/ml solución para inhalación por nebulizador: 3 años.

Iloprost Zentiva 20 microgramos/ml solución para inhalación por nebulizador: 3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación. No congelar.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Iloprost Zentiva 10 microgramos/ml solución para inhalación por nebulizador: Ampollas de vidrio transparente de clase hidrolítica tipo I con anillo identificador de color azul, que contienen 1,0 ml de solución (volumen extraíble) en ampolla sellada empaquetada en blíster y caja de cartón.

Iloprost Zentiva 20 microgramos/ml solución para inhalación por nebulizador: Ampollas de vidrio transparente de clase hidrolítica tipo I con anillos identificadores de color rojo, amarillo, que contienen 1,0 ml de solución (volumen extraíble) en ampolla sellada empaquetada en blíster y caja de cartón.

Tamaños de envases:

Iloprost Zentiva 10 microgramos/ml solución para inhalación por nebulizador: 10x1 ml (2 blísteres con 5 ampollas), 30x1 ml (6 blísteres con 5 ampollas o 5 blísteres con 6 ampollas), 40x1 ml (8 blísteres con 5 ampollas), 42x1 ml (8 blísteres con 5 ampollas y 1 blíster con 2 ampollas o 7 blísteres con 6 ampollas), 168x1 ml (33 blísteres con 5 ampollas y 1 blíster con 3 ampollas o 28 blísteres con 6 ampollas), multienvase que contiene 160 ampollas (4 cajas interiores que contienen 8 blísteres con 5 ampollas).

Iloprost Zentiva 20 microgramos/ml solución para inhalación por nebulizador: 30x1 ml (6 blísteres con 5 ampollas o 5 blísteres con 6 ampollas), 42x1 ml (8 blísteres con 5 ampollas y 1 blíster con 2 ampollas o 7 blísteres con 6 ampollas), 168x1 ml (33 blísteres con 5 ampollas y 1 blíster con 3 ampollas o 28 blísteres con 6 ampollas), envase múltiple que contiene 160 ampollas (4 cajas interiores que contienen 8 blísteres con 5 ampollas).

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

En cada sesión de inhalación tiene que transferirse todo el contenido de una ampolla abierta de Iloprost Zentiva a la cámara de medicación inmediatamente antes de su uso.

Después de cada sesión de inhalación, la solución sobrante en el nebulizador debe desecharse. Además, deben seguirse minuciosamente las instrucciones de higiene y limpieza de los nebulizadores proporcionadas por los fabricantes de los dispositivos.

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

Zentiva k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Praga 10
Dolní Měcholupy
República Checa

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Septiembre 2021

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

06/2021

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