

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Iloprost Teva 50 microgramos/0,5 ml concentrado para solución para perfusión EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un ml contiene 100 microgramos de iloprost

Cada ampolla de 0,5 ml contiene 50 microgramos de iloprost

Cada ampolla de 1,0 ml contiene 100 microgramos de iloprost

Antes de la administración se requiere su dilución.

Excipientes de efecto conocido:

Etanol:

Cada ampolla contiene 8,10 mg por ml de concentrado

Cloruro sódico:

Cada ampolla de 0,5 ml contiene aproximadamente 0,75 mmol de sodio (aproximadamente 9 mg).

Cada ampolla de 1,0 ml contiene aproximadamente 0,15 mmol de sodio (aproximadamente 3,5 mg).

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión.

Solución transparente, incolora, libre de partículas.

pH: 7,7-8,7

Osmolalidad: 430-490 mOsmol/Kg

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la tromboangieitis obliterante avanzada (enfermedad de Buerger) con isquemia grave de las extremidades en los casos en que no está indicada la revascularización.

Tratamiento de los pacientes con enfermedad arterial oclusiva periférica (EAOP) grave, particularmente en aquellos casos con riesgo de amputación y en los que la cirugía o la angioplastia no es posible.

Tratamiento de los pacientes con fenómeno de Raynaud grave e invalidante que no responden a otras medidas terapéuticas.

## 4.2 Posología y forma de administración

Iloprost Teva sólo debe emplearse en hospitales y centros sanitarios debidamente equipados y bajo vigilancia estricta.

En las mujeres se debe descartar la existencia de un embarazo antes de iniciar el tratamiento.

Iloprost Teva se administra, después de diluirlo tal y como se describe en el epígrafe 6.6. “Instrucciones de uso y manipulación”, como una infusión intravenosa diariamente durante 6 horas, a través de una vena periférica o un catéter venoso central. La dosis se ajusta en función de la tolerancia individual dentro del intervalo de 0,5 – 2,0 ng de iloprost/kg de peso corporal/minuto

La solución para perfusión debe ser preparada diariamente para asegurar la esterilidad.

El contenido de la ampolla y del diluyente deben mezclarse completamente.

Se deben medir la presión arterial y la frecuencia cardíaca al comienzo de la perfusión y después con cada incremento de la dosis.

Durante los primeros 2 - 3 días de tratamiento se debe establecer la dosis que tolera el paciente. A tal efecto, el tratamiento debe iniciarse a una velocidad de perfusión de a 0,5 ng/kg/minuto durante 30 minutos. A continuación la dosis debe ser aumentada en 0,5 ng/kg/minuto a intervalos de cada 30 minutos aproximadamente, hasta alcanzar los 2,0 ng/kg/ minuto. La velocidad de perfusión exacta debe ser calculada en base al peso corporal de modo que esté dentro del intervalo 0,5 – 2,0 ng/kg/ minuto (para uso mediante una bomba de infusión o un inyector, ver tablas a continuación).

Si aparecieran efectos secundarios tales como cefalea y náuseas, o un descenso indeseado de la presión arterial, se reducirá la velocidad de perfusión hasta establecer la dosis tolerada. Si los efectos adversos son graves, debe interrumpirse la perfusión. Posteriormente se debe continuar el tratamiento (generalmente durante 4 semanas) con la dosis tolerada establecida durante los primeros 2 - 3 días.

Dependiendo de la técnica de perfusión hay dos diluciones diferentes de una ampolla. Una de estas dos diluciones es 10 veces menos concentrada que la otra (0,2 µg/ml *versus* 2 µg/ml) y solo puede ser administrada con una bomba de infusión. Por el contrario, la solución más concentrada se administra mediante un inyector, véase la sección 6.6 “Instrucciones de uso y manipulación”.

### **Velocidades de perfusión (ml/h) para dosis diferentes para la administración mediante bomba de infusión**

En general, la solución lista para usar mediante infusión se administra intravenosamente mediante una bomba de infusión (p.ej., Infusomat®), para consultar las instrucciones para la dilución con una bomba de infusión ver sección 6.6.

En el caso de que se deba administrar una concentración de Iloprost Teva de 0,2 µg/ml, la velocidad de perfusión requerida debe ser establecida según el esquema descrito previamente para lograr una dosis dentro del intervalo 0,5 – 2,0 ng/kg/minuto.

La siguiente tabla puede ser utilizada para calcular la velocidad de perfusión correspondiente al peso del paciente y a la dosis a perfundir. Para establecer la velocidad de perfusión correcta (ml/h) seleccionar el peso corporal del paciente y la dosis requerida en ng/kg/min de la tabla.

| Peso corporal | Dosis (ng/kg/min) |
|---------------|-------------------|
|---------------|-------------------|

| (kg) | 0,5                          | 1,0 | 1,5  | 2,0 |
|------|------------------------------|-----|------|-----|
|      | Velocidad de infusión (ml/h) |     |      |     |
| 40   | 6,0                          | 12  | 18,0 | 24  |
| 50   | 7,5                          | 15  | 22,5 | 30  |
| 60   | 9,0                          | 18  | 27,0 | 36  |
| 70   | 10,5                         | 21  | 31,5 | 42  |
| 80   | 12,0                         | 24  | 36,0 | 48  |
| 90   | 13,5                         | 27  | 40,5 | 54  |
| 100  | 15,0                         | 30  | 45,0 | 60  |
| 110  | 16,5                         | 33  | 49,5 | 66  |

### **Velocidades de perfusión (ml/h) para dosis diferentes para la administración mediante inyector**

También puede utilizarse un inyector con una jeringuilla de 50 ml (p.ej., Perfusor®), para consultar las instrucciones de dilución ver sección 6.6.

En el caso de que se deba administrar una concentración de Iloprost Teva de 2 µg/ml, la velocidad de perfusión requerida debe ser determinada según el esquema descrito previamente para lograr una dosis dentro del intervalo 0,5 – 2,0 ng/kg/min.

La siguiente tabla puede ser utilizada para calcular la velocidad de perfusión correspondiente al peso del paciente y a la dosis a perfundir. Para establecer la velocidad de perfusión correcta (ml/h) seleccionar el peso corporal del paciente y la dosis requerida en ng/kg/min de la tabla.

La del

| Peso corporal<br>(kg) | Dosis (ng/kg/min)            |     |      |     |
|-----------------------|------------------------------|-----|------|-----|
|                       | 0,5                          | 1,0 | 1,5  | 2,0 |
|                       | Velocidad de infusión (ml/h) |     |      |     |
| 40                    | 0,60                         | 1,2 | 1,80 | 2,4 |
| 50                    | 0,75                         | 1,5 | 2,25 | 3,0 |
| 60                    | 0,90                         | 1,8 | 2,70 | 3,6 |
| 70                    | 1,05                         | 2,1 | 3,15 | 4,2 |
| 80                    | 1,20                         | 2,4 | 3,60 | 4,8 |
| 90                    | 1,35                         | 2,7 | 4,05 | 5,4 |
| 100                   | 1,50                         | 3,0 | 4,50 | 6,0 |
| 110                   | 1,65                         | 3,3 | 4,95 | 6,6 |

duración

tratamiento es de hasta 4 semanas. En el caso de fenómeno de Raynaud a menudo son suficientes periodos de tratamiento más cortos (3 a 5 días) para lograr una mejora de varias semanas.

No se recomienda realizar una infusión continua durante varios días, dada la posibilidad de que aparezca taquifilaxia sobre los efectos plaquetarios o de que se produzca un efecto de rebote con hiperagregabilidad plaquetaria al final del tratamiento. Sin embargo, no se han comunicado complicaciones clínicas asociadas a estos fenómenos.

### ***Pacientes con insuficiencia renal o hepática***

Se debe tener en cuenta que, en los pacientes con insuficiencia renal que precisen diálisis y en los que presenten cirrosis hepática la eliminación de iloprost disminuye. En estos pacientes es necesario reducir la dosis (p. ej., a la mitad de la dosis recomendada).

### 4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Embarazo;

- Lactancia;
- Situaciones en las que los efectos del iloprost sobre las plaquetas puedan aumentar el riesgo de hemorragia (p. ej., úlceras pépticas activas, traumatismos, hemorragia intracraneal);
- Cardiopatía coronaria grave o angina inestable; infarto de miocardio en los últimos seis meses; insuficiencia cardíaca congestiva aguda o crónica (clases II-IV de la NYHA); arritmias graves;
- Sospecha de congestión pulmonar;

### 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

No se debe retrasar la intervención quirúrgica en los pacientes que precisen una amputación urgente (p. ej., en caso de gangrena infectada).

Debe advertirse encarecidamente a los pacientes de la necesidad de dejar de fumar.

La eliminación de iloprost está disminuida en los pacientes con disfunción hepática y en los pacientes con fallo renal que requieren diálisis (véase sección 4.2).

En los pacientes con una presión arterial baja debe tenerse un cuidado especial para evitar que se produzca una hipotensión aún mayor y los pacientes con una cardiopatía significativa deben ser vigilados estrechamente. Si iloprost se administra al paciente mientras está tumbado debe tenerse cuidado cuando se levante debido al riesgo de aparición de hipotensión ortostática.

En los pacientes con un accidente cerebrovascular (p. ej., ataque isquémico transitorio, accidente cerebrovascular agudo) ocurrido dentro de los últimos 3 meses se debe hacer una cuidadosa evaluación del riesgo-beneficio (véase sección 4.3).

Actualmente solo hay información limitada disponible sobre el uso de iloprost en niños y adolescentes.

La perfusión paravascular de la solución no diluida de Iloprost Teva puede provocar alteraciones locales en el lugar de inyección.

La ingestión oral y el contacto con las membranas mucosas deben ser evitados. Al contacto con la piel, iloprost puede provocar un eritema de larga duración no doloroso. Por tanto, deben tomarse las precauciones adecuadas para evitar el contacto de iloprost con la piel. De producirse, la zona afectada debe lavarse inmediatamente con abundante agua o suero fisiológico.

Contenido en etanol:

Este medicamento contiene 0.81 % de etanol (alcohol), que se corresponde con una cantidad de 8.10 mg/ml.

Contenido en sodio:

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis esto es, esencialmente “exento de sodio”.

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

Iloprost puede aumentar la actividad antihipertensiva de los beta-bloqueantes, antagonistas del calcio y de los inhibidores de la ECA. Si aparece una hipotensión importante, puede corregirse disminuyendo la dosis de iloprost.

Dado que el iloprost inhibe la función plaquetaria, su uso con anticoagulantes (tales como heparina o anticoagulantes cumarínicos), u otros inhibidores de la función plaquetaria (tales como ácido

acetilsalicílico, otros antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores de la fosfodiesterasa y vasodilatadores de nitrato) puede aumentar el riesgo de hemorragia.

La premedicación oral con ácido acetilsalicílico a dosis de hasta 300 mg por día durante un periodo de 8 días no tuvo ningún impacto sobre la farmacocinética de iloprost.

Los resultados de un estudio en humanos mostraron que iloprost no afecta la farmacocinética de dosis múltiples orales de digoxina en los pacientes y que iloprost no tuvo ningún impacto sobre la farmacocinética de la coadministración de activador tisular del plasminógeno (t-PA).

Aunque no se han realizado estudios clínicos, estudios *in vitro* en los cuales se ha investigado el potencial inhibidor de iloprost sobre la actividad enzimática del citocromo P-450 revelaron que no es de esperar una inhibición relevante del metabolismo de los fármacos por esta vía enzimática por iloprost.

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

Iloprost Teva no debe ser administrado durante el embarazo o la lactancia (ver sección 4.3)

##### Embarazo

No hay datos suficientes acerca de la utilización de iloprost en mujeres embarazadas. Los estudios preclínicos han mostrado evidencia de fetotoxicidad en ratas, pero no en conejos ni en monos (ver sección 5.3).

Como se desconoce el riesgo potencial de la utilización terapéutica de iloprost durante el embarazo, las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento.

##### Lactancia

Se desconoce si iloprost puede pasar a la leche materna humana. Dado que cantidades extremadamente bajas de iloprost pasan a leche materna en las ratas, iloprost no debe ser administrado en mujeres que estén en periodo de lactancia.

##### Fertilidad

Efectos no conocidos.

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

No procede.

#### **4.8 Reacciones adversas**

El perfil de seguridad global del iloprost se basa en los datos de seguimiento post-comercialización y en los datos de ensayos clínicos agrupados. Las incidencias se calcularon de la base de datos acumulados de 3.325 pacientes que habían recibido iloprost, en ensayos clínicos controlados o no controlados o bien en un programa de uso compasivo, por lo general en pacientes de edad avanzada y multimórbidos con enfermedad arterial oclusiva periférica (EAOP) en estadios avanzados III y IV y en pacientes con tromboangiítis obliterante (TAO); para más información ver tabla 1.

Las reacciones adversas observadas más frecuentemente ( $\geq 10\%$ ) en pacientes que recibieron iloprost en ensayos clínicos incluyeron cefalea, rubefacción, náusea, vómitos e hiperhidrosis. Estas reacciones se espera que ocurran al comienzo de tratamiento mientras se ajusta la dosis para identificar la dosis mejor tolerada por cada paciente. Sin embargo, todos estos efectos adversos suelen desaparecer rápidamente con la reducción de la dosis.

En general, las reacciones adversas más graves en pacientes tratados con iloprost son accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, embolia pulmonar, insuficiencia cardíaca, convulsiones, hipotensión, taquicardia, asma, angina de pecho, disnea y edema pulmonar.

Otro grupo de reacciones adversas se relaciona con las reacciones locales en el lugar de perfusión. Por ejemplo, pueden aparecer enrojecimiento y dolor en el lugar de perfusión o vasodilatación cutánea que puede originar un eritema lineal sobre la vena de perfusión.

Las reacciones adversas observadas con iloprost se enumeran en la tabla de abajo. Se clasifican de acuerdo a la clasificación de órganos y sistemas MedDRA. Se utiliza el término MedDRA más adecuado para describir una determinada reacción y sus sinónimos y trastornos relacionados.

Las reacciones adversas de los ensayos clínicos se clasifican según sus frecuencias. Los grupos de frecuencia se definen de acuerdo con el siguiente criterio: 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  $< 1/1.000$ .

**Tabla 1: Reacciones adversas notificadas en ensayos clínicos o durante el seguimiento post-comercialización en pacientes tratados con iloprost en perfusión.**

| Clasificación por sistema corporal (MedDRA*) | Muy frecuente | Frecuente   | Poco frecuente   | Raro                  |
|--|---------------|---|--|-----------------------|
| Trastornos de la sangre y sistema linfático  |               |   | Trombocitopenia.                                       |                       |
| Trastornos del sistema inmunológico          |               |   | Hipersensibilidad.                                     |                       |
| Trastornos del metabolismo y la nutrición    |               | Disminución del apetito.  |  |                       |
| Trastornos psiquiátricos                     |               | Apatía<br>Confusión.  | Ansiedad.<br>Depresión.<br>Alucinaciones.              |                       |
| Trastornos del sistema nervioso              | Cefalea       | Mareos.<br>Vértigo.<br>Parestesias/<br>Sensación pulsátil.<br>Hiperestesia.<br>Sensación de quemazón.<br>Inquietud.<br>Agitación.<br>Sedación.<br>Somnolencia | Convulsiones.*<br>Síncope.<br>Temblor<br>Migraña.      |                       |
| Trastornos oculares                          |               |   | Visión borrosa.<br>Irritación ocular.<br>Dolor ocular. |                       |
| Trastornos del oído y del laberinto.         |               |   |  | Trastorno vestibular. |
| Trastornos                                   |               | Taquicardia*.   | Infarto de   |                       |

|  |                      |   |  |            |
|--|----------------------|---|--|------------|
| <b>cardíacos.</b>  |                      | Bradicardia.<br>Angina de pecho*.   | miocardio.*<br>Insuficiencia<br>cardíaca.*<br>Arritmias /<br>Extrasístoles.  |            |
| <b>Trastornos<br/>vasculares</b>   | Rubefacción.         | Hipotensión.*<br>Aumento de la<br>presión arterial.   | Accidente cerebro-<br>vascular*/Isquemia<br>cerebral.<br>Embolia<br>pulmonar.*<br>Trombosis venosa<br>profunda.  |            |
| <b>Trastornos<br/>respiratorios,<br/>torácicos y<br/>mediastínicos</b>                   |                      | Disnea.*  | Asma.*<br>Edema pulmonar.*   | Tos.       |
| <b>Trastornos<br/>gastrointestinales</b>   | Náuseas.<br>Vómitos. | Diarrea.<br>Molestias<br>abdominales /<br>Dolor abdominal.  | Diarrea<br>hemorrágica.<br>Sangrado rectal.<br>Dispepsia.<br>Tenesmo rectal.<br>Estreñimiento.<br>Eructos.<br>Disfagia.<br>Sequedad de boca.<br>Disgeusia. | Proctitis. |
| <b>Trastornos<br/>hepatobiliares</b>   |                      |   | Ictericia.   |            |
| <b>Trastornos de la<br/>piel y del tejido<br/>subcutáneo</b>                             | Hiperhidrosis        |   | Prurito.   |            |
| <b>Trastornos<br/>músculoesque-<br/>léticos y del tejido<br/>conjuntivo</b>              |                      | Dolor mandibular.<br>Trismo.<br>Mialgia.<br>Artralgia.  | Tetania.<br>Espasmos<br>musculares.<br>Hipertonía.   |            |
| <b>Trastornos<br/>renales y<br/>urinarios</b>  |                      |   | Dolor renal.<br>Tenesmo vesical.<br>Alteraciones<br>urinarias.<br>Disuria.<br>Trastornos del<br>tracto urinario.   |            |
| <b>Trastornos<br/>generales y<br/>alteraciones en el<br/>lugar de<br/>administración</b> |                      | Dolor.<br>Aumento de la<br>temperatura<br>corporal.<br>Astenia.<br>Malestar general.<br>Escalofríos.<br>Fatiga/Cansancio.<br>Sed.<br>Eritema, dolor y<br>flebitis en el lugar |  |            |

|  |  |               |  |  |
|--|--|---------------|--|--|
|  |  | de perfusión. |  |  |
|--|--|---------------|--|--|

**\* Se han notificado casos mortales o que han puesto en peligro la vida.**

Iloprost puede provocar angina de pecho, especialmente en pacientes con insuficiencia coronaria.

El riesgo de sangrado aumenta en pacientes en tratamiento concomitante con inhibidores de la agregación plaquetaria, heparina o anticoagulantes cumarínicos (ver sección 4.5)

#### 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 del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es)

### **4.9 Sobredosis**

#### **Síntomas de sobredosis**

Reacción hipotensiva así como cefalea, rubefacción, náuseas, vómitos y diarrea. También es posible un aumento de la presión arterial, bradicardia o taquicardia y dolor en las extremidades o la espalda

#### **Tratamiento de la sobredosis**

No se conoce ningún antídoto específico.

Se recomienda la interrupción de la administración de iloprost, monitorización y medidas sintomáticas.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: agentes antitrombóticos, inhibidores de la agregación plaquetaria, excluyendo heparina. Código ATC: B01AC11.

El iloprost es un análogo sintético de la prostaciclina. Se han observado los siguientes efectos farmacológicos *in vitro*:

- Inhibición de la agregación, adherencia y degranulación plaquetarias,
- Dilatación de las arteriolas y vénulas,
- Aumento de la densidad capilar y disminución de la permeabilidad vascular aumentada en la microcirculación causada por mediadores como la serotonina o la histamina,
- Activación de la fibrinólisis,
- Inhibición de la adherencia y migración de los leucocitos tras una lesión endotelial y disminución de la liberación de radicales libres de oxígeno.

Se desconoce el mecanismo de acción exacto.

### **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

#### Distribución

El fármaco alcanza el equilibrio en el plasma ya a los 10 - 20 minutos del inicio de la infusión intravenosa. Las concentraciones en plasma en equilibrio guardan una relación lineal con la velocidad de perfusión. Con una velocidad de perfusión de 3 ng/kg/min se obtienen concentraciones plasmáticas de aproximadamente



$135 \pm 24$  pg/ml. La concentración plasmática de iloprost disminuye muy rápidamente tras finalizar la infusión debido a su alta tasa de metabolismo. El aclaramiento metabólico de la sustancia desde el plasma es de aproximadamente  $20 \pm 5$  ml/kg/min. La semivida de la fase terminal de disponibilidad plasmática es de 30 minutos, por lo que la concentración disminuye hasta menos del 10 % de la concentración de equilibrio a las dos horas después del final de la perfusión.

Es improbable que aparezcan interacciones farmacológicas a nivel de la unión a las proteínas plasmáticas, dado que la mayor parte del iloprost se une a la albúmina plasmática (unión a proteínas: 60 %) y sólo se alcanzan concentraciones muy bajas de iloprost libre. También es muy improbable que el tratamiento con iloprost modifique la biotransformación de otros fármacos debido a las vías metabólicas implicadas y a que la dosis absoluta es baja.

#### Biotransformación y eliminación

El iloprost se metaboliza principalmente mediante la beta-oxidación de la cadena lateral carboxílica. No se elimina ninguna fracción de la sustancia sin modificar. El metabolito principal es el tetranor-iloprost, presente en la orina en forma libre y conjugada como 4 diastereoisómeros. El tetranor-iloprost carece de actividad farmacológica. El 80 % de los metabolitos del iloprost se excretan por vía renal y el 20 % con la bilis. Los metabolitos se eliminan del plasma y por la orina en 2 fases, para las que se han calculado unas semividas de aproximadamente 2 y 5 horas (plasma) y de 2 y 18 horas (orina).

#### Poblaciones especiales de pacientes

##### Insuficiencia renal:

En pacientes con insuficiencia renal crónica que requieren diálisis, el aclaramiento de iloprost es 2 – 4 veces menor

##### Insuficiencia hepática:

En pacientes con cirrosis hepática, el aclaramiento de iloprost es 2 – 4 veces menor

##### Edad y sexo:

La edad y el sexo de los pacientes no tienen relevancia clínica en la farmacocinética de iloprost.

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

Los datos preclínicos no mostraron riesgos especiales para los seres humanos, según los estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad con dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico. Los efectos preclínicos fueron observados solamente con exposiciones que excedían suficientemente la exposición máxima en humanos indicando una escasa relevancia en el uso clínico.

#### *Toxicidad sistémica*

A la vista de los estudios realizados en animales, el riesgo de toxicidad aguda en los seres humanos parece ser bajo si se tiene en cuenta la dosis total absoluta que se administra a los pacientes durante el tratamiento y la cantidad máxima de sustancia que contiene cada ampolla, en especial si se considera que la preparación se administra sólo en el medio clínico.

En los estudios sobre toxicidad sistémica en los que se administró una perfusión repetida (continua), se produjo un ligero descenso de la presión arterial a dosis superiores a 14 ng/min y sólo aparecieron efectos secundarios graves (hipotensión, alteración de la función respiratoria) después de la administración de dosis muy elevadas (dos órdenes de magnitud por encima de la dosis terapéutica) en comparación con la dosis terapéutica.

#### *Potencial genotóxico, carcinogenicidad*

Los estudios realizados *in vitro* e *in vivo* sobre los efectos genotóxicos no han aportado ninguna evidencia de un potencial mutagénico.

En estudios sobre carcinogenicidad realizados en ratas y ratones no se ha observado potencial carcinogénico alguno para el iloprost.

#### *Toxicología reproductiva*

En los estudios de toxicidad embrionaria y fetal en ratas, la administración intravenosa continua de iloprost causó anomalías aisladas en las falanges de las extremidades delanteras en algunas crías, de forma independiente de la dosis.

Estas alteraciones no se consideran efectos teratogénicos verdaderos, sino que más probablemente se relacionen con un retraso del crecimiento inducido por iloprost durante la organogénesis tardía debido a alteraciones hemodinámicas en la unidad fetoplacentaria. Se puede aceptar que este retraso del crecimiento es fácilmente reversible durante el desarrollo postnatal. En estudios comparables de embriotoxicidad realizados en conejos y monos no se observaron estas anomalías digitales ni otras anomalías estructurales macroscópicas, incluso tras la administración de dosis considerablemente mayores que excedían varias veces la dosis en humanos.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Trometamol.  
Etanol al 96 %  
Cloruro de sodio.  
Ácido clorhídrico 1 N (para ajuste del pH).  
Agua para preparaciones inyectables.

### **6.2 Incompatibilidades**

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

### **6.3 Periodo de validez**

*Ampolla sin abrir:*  
3 años

La estabilidad química y clínica en uso se ha demostrado durante 24 horas a 25°C cuando se ha diluido con cloruro sódico al 0,9% o con dextrosa al 5%.

Desde el punto de vista microbiológico, a menos que el método de dilución excluya el riesgo de contaminación microbiológica el medicamento debe ser usado inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente los tiempos y las condiciones de almacenamiento en uso son responsabilidad del usuario.

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

No requiere condiciones especiales de conservación.

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

Ampolla de vidrio tipo IA que contiene 0,5 ml o 1,0 ml de concentrado para solución para perfusión.

Suministrado en envases que contienen 1, 5 o 10 ampollas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

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

Iloprost Teva sólo debe utilizarse después de su dilución. Debido a la posibilidad de que aparezcan interacciones, no debe añadirse ninguna otra sustancia a la solución para perfusión lista para usar.

La solución para perfusión lista para usar debe ser preparada cada día antes de su administración para garantizar su esterilidad.

*Instrucciones para la dilución.*

El contenido de la ampolla y el del diluyente deben mezclarse completamente.

### **Dilución de Iloprost Teva para su utilización mediante una bomba de infusión**

El contenido de una ampolla de 0,5 ml de Iloprost Teva (50 microgramos) debe diluirse con 250 ml de suero salino fisiológico estéril o suero glucosado al 5%.

El contenido de una ampolla de 1,0 ml de Iloprost Teva (100 microgramos) debe diluirse con 500 ml de suero salino fisiológico estéril o suero glucosado al 5%.

Tras la reconstitución, la solución debe ser transparente, incolora y sin partículas visibles.

### **Dilución de Iloprost Teva para su utilización mediante un inyector**

El contenido de una ampolla de 0,5 ml de Iloprost Teva (50 microgramos) debe diluirse con 25 ml de suero salino fisiológico estéril o suero glucosado al 5%.

El contenido de una ampolla de 1,0 ml de Iloprost Teva (100 microgramos) debe diluirse con 50 ml de suero salino fisiológico estéril o suero glucosado al 5%.

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**

Teva B.V.  
Swensweg 5,  
2031GA Haarlem,  
Países Bajos

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

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

Agosto 2019

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

Enero 2019

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.gob.es/>)