

Iloprost Dosa®

Iloprost 10 µg/ml

Prospecto

Solución para nebulización

Venta bajo receta
Industria Argentina

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

1ml de solución para nebulización contiene: Iloprost 10 microgramos. Excipientes: trometamina 0,121mg, etanol 96% v/v 0,81mg, cloruro de sodio 9mg, ácido clorhídrico 1N c.s., agua para inyectables c.s.p. 1ml.

Cada ml de solución de Iloprost Dosa contiene 0,81mg de Etanol 96% (equivalente a 0,75mg de Etanol).

Una ampolla de 1 ml de solución para nebulización contiene 10 µg de Iloprost

Una ampolla de 2 ml de solución para nebulización contiene 20 µg de Iloprost

ACCION TERAPÉUTICA

Inhibidores de la agregación plaquetaria, excluida heparina.

INDICACIONES

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.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Acción farmacológica

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

Mecanismo de acción

Iloprost, el principio activo de Iloprost Dosa, 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 son:

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

Población pediátrica

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

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Al administrar Iloprost a la concentración de 10 microgramos/ml por vía inhalatoria en pacientes con hipertensión pulmonar o sin hipertensión pulmonar (dosis de Iloprost en la boquilla: 5 microgramos; tiempo de inhalación entre 4,6 y 10,6 min), se observaron concentraciones plasmáticas máximas medias de aproximadamente 100 a 200 picogramo/ml al finalizar la sesión de inhalación. Estas concentraciones se reducen con una semivida comprendida aproximadamente entre 5 y 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 picogramo/ml).

Distribución

Tras la perfusión intravenosa, el volumen de distribución aparente en estado de equilibrio fue de 0,6 a 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 a 3.000 picogramo/ml y representa aproximadamente el 60 %, del cual el 75 % se une a la albúmina.

Biotransformación

Tras la administración intravenosa, Iloprost se metaboliza mediante betaoxidación de la cadena lateral carboxilica. 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 CYP450 sólo 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

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 dos fases para las que se ha calculado unas semividas medias de 3 a 5 minutos y de 15 a 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.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACION

El tratamiento con Iloprost Dosa 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 Dosa, la primera dosis inhalada debe 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.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Iloprost Dosa en niños menores de 18 años. No se dispone de datos.

Pacientes con 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).

Pacientes con insuficiencia hepática

La eliminación de Iloprost está reducida en pacientes con insuficiencia hepática.

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, deben administrarse dosis de 2,5 microgramos utilizando Iloprost 10 µg/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, 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.

FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Iloprost Dosa se utiliza por vía inhalatoria mediante nebulización.

Para reducir al mínimo la exposición accidental, se recomienda mantener la habitación bien ventilada. Iloprost Dosa se presenta como solución para nebulización lista para usar, y se administra con un dispositivo de inhalación adecuado (nebulizador). 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.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad a Iloprost o a cualquiera de los excipientes.
- Condiciones en las cuales los efectos de Iloprost Dosa sobre las plaquetas pueden aumentar el riesgo de hemorragia (por ejemplo, úlcera péptica activa, traumatismo, hemorragia intracraneal).
- Cardiopatía coronaria grave o angina inestable.
- Infarto de miocardio dentro de los últimos seis meses.
- Insuficiencia cardíaca descompensada si el paciente no se encuentra bajo supervisión médica estricta.
- Arritmias graves.
- Episodios cerebrovasculares (por ejemplo, accidentes isquémicos transitorios, ictus) en los 3 meses anteriores.
- Hipertensión pulmonar debido a la enfermedad oclusiva venosa.
- Valvulopatías congénitas o adquiridas con trastornos de la función miocárdica clínicamente relevantes, no relacionados con la hipertensión pulmonar.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Precauciones generales

No se recomienda el uso de Iloprost Dosa 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 de los pacientes al comenzar el tratamiento con Iloprost Dosa. En aquellos con presión arterial sistémica baja, se debe prestar atención en evitar una hipotensión mayor. No se debe iniciar la terapia con Iloprost Dosa en pacientes con presión sanguínea sistólica menor a 85 mmHg.

Los médicos deben estar alertas ante la presencia de enfermedades concomitantes o fármacos que pueden aumentar el riesgo de síncope (ver: "Interacciones").

Síncope

La duración del efecto vasodilatador pulmonar del Iloprost inhalado es corta (de una a dos 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.

Pacientes con enfermedades de las vías respiratorias

La inhalación de Iloprost Dosa podría inducir broncoespasmo, especialmente en pacientes con hiperreactividad bronquial (ver: "Reacciones adversas"). No se ha establecido el beneficio de Iloprost Inhalatorio en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y asma grave. Los pacientes con infecciones pulmonares agudas, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y asma grave deben ser monitoreados cuidadosamente.

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 Dosa.

Interrupción del tratamiento

Si se interrumpe el tratamiento con Iloprost Dosa, 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.

Niveles de glucemia

El tratamiento oral prolongado con Iloprost en perros durante un período máximo de un 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 Dosa.

Exposición accidental a Iloprost Dosa

Para reducir al mínimo la exposición accidental, se recomienda utilizar Iloprost Dosa con nebulizadores dotados de sistemas activados por la inhalación y mantener la habitación bien ventilada. Los recién nacidos, lactantes y embarazadas no deben ser expuestos a Iloprost Dosa en el aire ambiental.

Contacto cutáneo y ocular, ingestión oral.

La solución para nebulización de Iloprost Dosa no debería entrar en contacto con la piel y los ojos; la ingesta oral de la solución para nebulización de Iloprost Dosa debe evitarse. Durante las sesiones de nebulización, se debe evitar el uso de una máscara facial y solamente debe utilizarse la boquilla.

Interacciones 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. Se recomienda precaución en caso de administración concomitante de Iloprost 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),
* o con 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
 - Tirofiban
- 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.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad

Iloprost no posee potencial oncogénico.

Mujeres en edad fértil

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

Embarazo y lactancia

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

Si se produce un embarazo, teniendo en cuenta el beneficio potencial para la madre, el uso de Iloprost durante el embarazo puede ser considerado, sólo 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 pasan a la leche materna. No se puede excluir el riesgo potencial en lactantes y es preferible evitar la lactancia durante el tratamiento con Iloprost.

Uso pediátrico

La seguridad y eficacia en niños no ha sido establecida.

Uso en pacientes de edad avanzada

No se ha investigado la farmacocinética en pacientes de edad avanzada

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. Se recomienda un ajuste de la dosis inicial cuidadoso con intervalos de dosificación de 3-4 horas.

Iloprost Dosa contiene etanol

Iloprost Dosa contiene pequeñas cantidades de etanol -alcohol- (menos de 100 mg por dosis).

Efectos sobre capacidad de conducir y operar maquinaria

La influencia de Iloprost Dosa 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.

REACCIONES ADVERSAS

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 prostaciclina.

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".

En cada categoría por frecuencia, los eventos adversos se presentan en orden decreciente según la gravedad.

Clase de órganos o sistema	Muy frecuentes ($\geq 1/10$)	Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Episodios de Sangrado * δ		Trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Mareo	
Trastornos Cardíacos		Taquicardia palpitaciones	
Trastornos Vasculares	Vasodilatación Rubefacción	Síncope δ Hipotensión*	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Malestar torácico Dolor torácico Tos	Disnea Dolor faringolaríngeo Irritación de la garganta	Broncoespasmo * sibilancia
Trastornos gastrointestinales	Náusea	Diarrea Vómitos Irritación en boca y lengua, con dolor.	Disgeusia
Trastornos de la piel y 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 notificado casos potencialmente mortales y/o mortales.

δ Ver: 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. 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.

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.

SOBREDOSIFICACION

Síntomas

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.

Ante la eventualidad de una sobredosis concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología del:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez TE: (011) 4962 6666

Hospital Posadas TE: (011) 4654 6648 - 4658 7777

Centro de Asistencia Toxicológica La Plata TE: (0221) 451 5555

PRESENTACIÓN

- Iloprost Dosa en ampollas conteniendo 1ml de solución para nebulización:

Envase con 30 o 42 ampollas conteniendo 1 ml de solución para nebulización.

- Iloprost Dosa en ampollas conteniendo 2ml de solución para nebulización:

Envase con 30, 100 o 300 ampollas conteniendo 2 ml de solución para nebulización.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Almacenar por debajo de 30°C.

Mantener el medicamento en lugar adecuado y fuera del alcance de los niños.

Cualquier duda debe consultarse con el médico, quién dispone de información más detallada.

Este medicamento no debe utilizarse después de la fecha indicada en el envase.

Fecha de última revisión: agosto 2020

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.
Certificado N°58.499

Elaborado en: Mozart S/N, Centro Industrial Garín, Escobar, Prov. de Buenos Aires, Argentina.
Para: Laboratorio LKM S.A., Lynch 3461/63, C.A.B.A.
Director Técnico: Farm. Eduardo P. Bruzzone.

GBT Grupo Biotoscana