

ILOPROST DOSA®

ILOPROST 10 mcg/ml

GBT Grupo
Biotoscana

Venta bajo receta
Industria Argentina

Solución para nebulizar

COMPOSICIÓN

1 mL de solución para nebulización contiene: Iloprost 10 mcg.
Excipientes: Trometamol, Etanol 96%, Cloruro sódico, Ácido clorhídrico 1N, Agua para inyectables c.s.p.
Cada ml de solución de Iloprost Dosa contiene 0,81 mg de Etanol 96% (equivalente a 0,75 mg de Etanol)

Una ampolla de 2 ml de solución para nebulizar contiene 20 mcg de Iloprost

Acción terapéutica

Grupo farmacoterapéutico: Inhibidores de la agregación plaquetaria, excluida heparina.
Código ATC B01A C11

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

Propiedades farmacodinámicas

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

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 cardíaco y de la saturación venosa de oxígeno mixta.

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 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 CYP 450 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 administración

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 de 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.

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 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.

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). En los ensayos clínicos no se estudio 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 Dosa en niños menores de 18 años. No se dispone de datos de ensayos clínicos controlados.

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 solución para inhalación por nebulizador listo para usar 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.

Los sistemas para la administración de Iloprost Dosa son dispositivos nebulizadores que pueden ser portátiles, manuales y con tecnología de malla vibratoria. Estos dispositivos generan pequeñas gotas por ultrasonidos, que obligan a pasar la solución a través de una malla. Estos sistemas de nebulización son los adecuados para la administración de Iloprost Dosa.

La dosis administrada por intermedio de estos dispositivos nebulizadores 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.

Al inicio del tratamiento con Iloprost Dosa la primera dosis inhalada debe ser de 2,5 microgramos de iloprost administrado en la boquilla del nebulizador utilizando una ampolla de 2 ml de Iloprost Dosa. Si esta dosis se tolera bien, se debe aumentar la dosis a 5 microgramos de iloprost utilizando una ampolla de 2 ml de Iloprost Dosa 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.

En cada sesión de inhalación se transferirá el contenido de Iloprost Dosa, a la cámara de medicación, inmediatamente, antes del uso. El remanente de la solución que no fue utilizada debe ser descartada.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad a iloprost 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 intracranial).
- 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 transitorio, 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

Contacto cutáneo y ocular, ingestión oral.

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

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

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

El síncope es un síntoma común de la enfermedad en sí. Los pacientes que experimentan un síncope asociado a hipertensión pulmonar deben evitar todo esfuerzo excepcional, por ejemplo, durante el esfuerzo físico. Anterior a un esfuerzo físico podría ser útil la inhalación. El efecto vasodilatador pulmonar del iloprost inhalado es de corta duración (una a dos horas). La aparición incrementada de síncofes pueden reflejar lapsos terapéuticos y/o el deterioro de la enfermedad y se debe considerar la necesidad de adaptar y/o modificar el tratamiento (ver: "Reacciones adversas").

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

Niveles de glucemia

El tratamiento oral prolongado con clatrato de 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.

Iloprost Dosa contiene etanol

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

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Iloprost puede aumentar la actividad antihipertensiva de los agentes vasodilatadores y de los agentes antihipertensivos (ver: "advertencias y precauciones especiales de empleo"). Se recomienda precaución en caso de administración concomitante de Iloprost Dosa con agentes vasodilatadores y antihipertensivos ya que podría ser necesario un ajuste de la dosis.

Debido a que Iloprost inhibe la función plaquetaria, su uso las siguientes sustancias puede aumentar la inhibición plaquetaria, aumentando el riesgo de sangrado.

- Anticoagulantes:
 - Heparina,
 - anticoagulantes orales (del tipo cumarínicos)
- o con otros inhibidores de la agregación plaquetaria tales como:
 - ácido acetilsalicílico
 - medicamentos antiinflamatorios no esteroideos
 - Inhibidores no selectivos de la fosfodiesterasa (Pentoxifilina)
 - Inhibidores selectivos de la fosfodiesterasa 3 (PDE3) (Como Cilostazol y anagrelida)
 - Ticlopidina
 - clopidogrel.
 - Antagonistas de la glucoproteína IIb/IIIa:
 - Abciximab
 - Eptifibatida
 - Tirofiban.
- Defibrilada.

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, mutagenicidad y trastornos de la fertilidad

En estudios de fototoxicidad y embriotoxicidad en ratas, la administración intravenosa continua de Iloprost originó anomalías en falanges aisladas de las patas delanteras en algunos fetos/crias sin dependencia de la dosis.

Estas alteraciones no se consideran efectos teratogénicos, sino que más probablemente estén relacionadas con un retraso del crecimiento inducido por Iloprost en la organogénesis tardía, debido a alteraciones hemodinámicas en la unidad fetoplacentaria. No se observó ninguna alteración del desarrollo posnatal, ni del desempeño reproductivo en las crías, lo que indican que el retraso observado en ratas se compensó durante el desarrollo posnatal. En estudios comparables de embriotoxicidad en conejos y monos no se observaron estas anomalías digitales ni otras alteraciones estructurales macroscópicas, incluso después de niveles de dosis considerablemente mayores y que superaban a la dosis humana en múltiples veces.

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

Embarazo y lactancia

Embarazo

En estudios publicados sobre pruebas realizadas en animales han reportado efectos sobre la reproducción. (Ver Carcinogénesis, mutagenicidad y trastornos de la fertilidad). Los datos relativos al uso de Iloprost en mujeres embarazadas son limitados. Teniendo en cuenta el beneficio potencial para la madre, el uso de Iloprost Dosa durante el embarazo puede ser considerado 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 Dosa pasa a la leche materna. No se puede excluir el riesgo potencial en lactantes y es preferible evitar la lactancia durante el tratamiento con Iloprost Dosa.

Efectos sobre capacidad de conducir y operar maquinaria

Se debe prestar atención durante el inicio de la terapia hasta tanto los efectos sobre el individuo puedan establecerse. En pacientes con síntomas hipotensivos, como por ejemplo, mareos, la capacidad de conducir u operar máquinas puede verse seriamente afectadas.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas descritas en estudios realizados, fueron clasificadas según su frecuencia. Las categorías por frecuencia se definen de acuerdo con la siguiente convención: muy frecuentes: = 1/10 y frecuentes: = 1/100 a <1/10.

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

Clase de órganos o sistema	Muy frecuentes (≥1/10)	Frecuentes (≥1/100 a <1/10)	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Eventos hemorrágicos * 5		Trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Vértigo	
Trastornos vasculares	Vasodilatación	Hipotensión * Síncope	
Trastornos cardíacos		Taquicardia Palpitaciones	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Dolor torácico Tos	Diseña Dolor faríngeolaringeo Inflamación de la garganta	Broncoespasmo * Ibibanca
Trastornos gastrointestinales	Nausea	Diarrea Vómitos Inflamación bucal y lengua, con dolor rash	Diseña
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo			
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Dolor mandibular/trismo	Dolor de espalda	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Edema periférico		

* Se han notificado casos o potencialmente mortales.

5 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 intracraniales.

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.

SOBREDOSIFICACIÓN

En el caso de una sobredosis puede anticiparse la reacción hipotensiva/vasovagal así como también cefalea, acaloramiento, náuseas, vómitos y la diarrea. Pueden ser posibles un aumento de la presión arterial, bradicardia o taquicardia y dolor en la espalda o en las extremidades.

Tratamiento: se desconoce el antídoto específico. Se recomienda interrumpir la sesión inhalatoria y realizar un monitoreo y tomar las medidas sintomáticas.

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 – TEL. (0221)451 5555.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN 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, quien dispone de información más detallada.

PRESENTACIÓN

Envase con 30; 100 y 300 ampollas.

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

Elaborado en:

Carlos Gardel 3180, Olivos, Pcia. de Buenos Aires., Argentina

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 58.499

Laboratorio DOSA S.A.

Girardot 1367/69/73 (C1427AKC) Cdad Aut. de Bs. As., Argentina

Director Técnico: María Cecilia Terzo - Farmacéutica

GBT Grupo
Biotoscana