



“2012 - Año de Homenaje al Dr. D. MANUEL BELGRANO”

Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos.
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN Nº **4978**

BUENOS AIRES, **23 AGO 2012**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-019044-10-4 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones LABORATORIO INVESTI FARMA S.A solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

Que de la misma existe por lo menos un producto similar autorizado para su consumo público en el mercado interno de un país integrante del Anexo I del Decreto 150/92 (t.o Decreto 177/93).

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

[Handwritten signature]



“2012 - Año de Homenaje al Dr. D. MANUEL BELGRANO”

Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos.
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN Nº 4978

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 3º del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

[Firma manuscrita]



"2012 - Año de Homenaje al Dr. D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos.
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN Nº 4978

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos 1490/92 y 425/10.

Por ello;

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial IF-4283 2/6/12 y nombre/s genérico/s ILOPERIDONA, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite Nº 1.2.1, por LABORATORIO INVESTI FARMA S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.



“2012 - Año de Homenaje al Dr. D. MANUEL BELGRANO”

Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos.*
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 4978

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO Nº con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7º - Regístrese. Inscribáse en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese al Departamento

[Firma manuscrita]



"2012 - Año de Homenaje al Dr. D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos,
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN Nº **4978**

de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente; cumplido,
archívese.

EXPEDIENTE Nº:1-0047-0000-019044-10-4

DISPOSICIÓN Nº: **4978**

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



“2012 - Año de Homenaje al Dr. D. MANUEL BELGRANO”

Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos.
A.N.M.A.T.*

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD
MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE DISPOSICIÓN ANMAT N°:

4978

Nombre comercial: IF-4283 2.

Nombre/s genérico/s: ILOPERIDONA.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: JOSE RODO 6424, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS
AIRES (LABORATORIO ROEMMERS SAICF).

S,

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se
detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS.

Nombre Comercial: IF-4283 2.

Clasificación ATC: N05A H04.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DE LA ESQUIZOFRENIA EN
ADULTOS (DSM IV).

Concentración/es: 2.00 MG de ILOPERIDONA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: ILOPERIDONA 2.00 MG.



"2012 - Año de Homenaje al Dr. D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos,
A.N.M.A.T.*

4978

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 3.00 MG, CROSCARMELOSA SODICA 12.00 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA 70.00 MG, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 1.00 MG, OXIDO DE HIERRO AMARILLO 0.20 MG, LACTOSA ANHIDRA 111.80 MG.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/AL.

Presentación: 15, 30, 60 Y 90 COMPRIMIDOS.

Contenido por unidad de venta: 15, 30, 60 Y 90 COMPRIMIDOS.

Período de vida útil: 24 MESES.

Forma de conservación: CONSERVAR EN LUGAR SECO A TEMPERATURA AMBIENTE INFERIOR A 30°C.

S.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS [2].

Nombre Comercial: IF-4283 6.

Clasificación ATC: NO5A H04 .

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DE LA ESQUIZOFRENIA EN ADULTOS (DSM IV).

Concentración/es: 6.00 MG de ILOPERIDONA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:



"2012 - Año de Homenaje al Dr. D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos.*
A.N.M.A.T.

4978

Genérico/s: ILOPERIDONA 6.00 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 3.00 MG, CROSCARMELOSA SODICA 12.00 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA 70.00 MG, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 1.00 MG, LACTOSA ANHIDRA 108.00 MG.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/AL.

Presentación: 15, 30, 60 Y 90 COMPRIMIDOS.

Contenido por unidad de venta: 15, 30, 60 Y 90 COMPRIMIDOS.

Período de vida útil: 24 MESES.

Forma de conservación: CONSERVAR EN AMBIENTE SECO A TEMPERATURA AMBIENTE INFERIOR A 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS [3].

Nombre Comercial: IF-4283 12.

Clasificación ATC: NO5A H04.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DE LA ESQUIZOFRENIA EN ADULTOS (DSM IV).

Concentración/es: 12.00 MG de ILOPERIDONA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

SP
[Firma]



“2012 - Año de Homenaje al Dr. D. MANUEL BELGRANO”

Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos.*
A.N.M.A.T.

Genérico/s: ILOPERIDONA 12.00 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 6.00 MG, CROSCARMELOSA SODICA 24.00 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA 140.00 MG, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 2.00 MG, LACTOSA ANHIDRA 216.00 MG.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/AL.

Presentación: 15, 30, 60 Y 90 COMPRIMIDOS.

Contenido por unidad de venta: 15, 30, 60 Y 90 COMPRIMIDOS.

Período de vida útil: 24 MESES.

Forma de conservación: CONSERVAR EN AMBIENTE SECO A TEMPERATURA AMBIENTE INFERIOR A 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN Nº: **4978**

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



“2012 - Año de Homenaje al Dr. D. MANUEL BELGRANO”

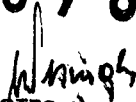
Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos,
A.N.M.A.T.*

ANEXO II

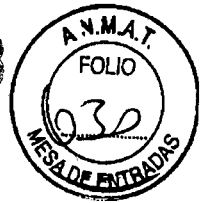
TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S
DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT Nº

4978


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

4978



INVESTI

INDUSTRIA ARGENTINA

CONTENIDO: Envases conteniendo 15 comprimidos.

IF-4283 2
lloperidona
Comprimidos
Vía oral

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA.

Fórmula:

Cada comprimido contiene: lloperidona 2,00 mg. Excipientes: Lactosa anhidra 111,80 mg; Celulosa microcristalina 70,00 mg; Croscarmelosa sódica 12,00 mg; Dióxido de Silicio Coloidal 1,00 mg; Óxido de hierro amarillo 0,20 mg; Estearato de magnesio 3,00 mg.

Posología: Ver prospecto interior.

"ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA"

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
CONSERVAR EN LUGAR SECO A TEMPERATURA INFERIOR A 30°C**

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO N°:

Directora Técnica: Viviana Silvia Rivas – Farmacéutica y Bioquímica

Elaborado en José E. Rodo 6424 – C1440AKJ – Capital Federal y/o Alvaro Barros 1113 – B1838CMC-Luis Guillón – Pcia. de Buenos Aires

LABORATORIO INVESTI FARMA S.A.
Lisandro de la Torre 2160 – Capital Federal
Información al consumidor ☎ 4346-9910

Fecha de Vencimiento:

Partida N°:

NOTA: Este mismo proyecto de rótulo se utilizará para los envases conteniendo 30, 60 y 90 comprimidos.


GRACIELA B. SHINYASHIKI
APODERADA


INVESTI-FARMA S.A.
VIVIANA B. RIVAS
FARMACEUTICA BIOQUIMICA
DIRECTORA TÉCNICA

4978



INVESTI

INDUSTRIA ARGENTINA

CONTENIDO: Envases conteniendo 15 comprimidos.

IF-4283 6
Iloperidona
Comprimidos
Vía oral

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Fórmula:

Cada comprimido contiene: Iloperidona 6,00 mg. Excipientes: Lactosa anhidra 108,00 mg; Celulosa microcristalina 70,00 mg; Croscarmelosa sódica 12,00 mg; Dióxido de silicio coloidal 1,00 mg; Estearato de magnesio 3,00 mg.

Posología: Ver prospecto interior.

"ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA"

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
CONSERVAR EN LUGAR SECO A TEMPERATURA INFERIOR A 30°C**

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO N°:

Directora Técnica: Viviana Silvia Rivas – Farmacéutica y Bioquímica

Elaborado en José E. Rodo 6424 – C1440AKJ – Capital Federal y/o Alvaro Barros 1113 – B1838CMC-Luis Guillón – Pcia. de Buenos Aires

LABORATORIO INVESTI FARMA S.A.
Lisandro de la Torre 2160 – Capital Federal
Información al consumidor ☎ 4346-9910

Fecha de Vencimiento:

Partida N°:

NOTA: Este mismo proyecto de rótulo se utilizará para los envases conteniendo 30, 60 y 90 comprimidos.


GRACIELA B. SHINYASHIRI
APODERADA

INVESTI - FARMA S.A.


VIVIANA S. RIVAS
FARMACÉUTICA - BIOQUÍMICA
DIRECTORA TÉCNICA

INVESTI

4978



INDUSTRIA ARGENTINA

CONTENIDO: Envases conteniendo 15 comprimidos.

IF-4283 12
Iloperidona
Comprimidos
Vía oral

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Fórmula:

Cada comprimido contiene: Iloperidona 12,00 mg; Lactosa anhidra 216,00 mg; Celulosa microcristalina 140,00 mg; Croscarmelosa sódica 24,00 mg; Dióxido de silicio coloidal 2,00 mg; Estearato de magnesio 6,00 mg.

Posología: Ver prospecto interior.

"ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA"

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
CONSERVAR EN LUGAR SECO A TEMPERATURA INFERIOR A 30°C**

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO N°:

Directora Técnica: Viviana Silvia Rivas – Farmacéutica y Bioquímica


Elaborado en José E. Rodo 6424 – C1440AKJ – Capital Federal y/o Alvaro Barros 1113 – B1838CMC-Luis Guillón – Pcia. de Buenos Aires

LABORATORIO INVESTI FARMA S.A.
Lisandro de la Torre 2160 – Capital Federal
Información al consumidor ☎ 4346-9910

Fecha de Vencimiento:

Partida N°:

NOTA: Este mismo proyecto de rótulo se utilizará para los envases conteniendo 30, 60 y 90 comprimidos.


GRACIELA B. SHINYASHIKI
APODERADA

INVESTI-FARMA S.A.


VIVIANA S. RIVAS
FARMACEUTICA - BIOQUIMICA
DIRECTORA TÉCNICA

4978



INVESTI

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

IF-4283
Iloperidona
Comprimidos
Vía oral

FÓRMULAS

IF-4283 2

Cada comprimido contiene: Iloperidona 2,00 mg. Excipientes: Lactosa anhidra 111,80 mg; Celulosa microcristalina 70,00 mg; Croscarmelosa sódica 12,00 mg; Dióxido de Silicio Coloidal 1,00 mg; Óxido de hierro amarillo 0,20 mg; Estearato de magnesio 3,00 mg.

IF-4283 6

Cada comprimido contiene: Iloperidona 6,00 mg. Excipientes: Lactosa anhidra 108,00 mg; Celulosa microcristalina 70,00 mg; Croscarmelosa sódica 12,00 mg; Dióxido de silicio coloidal 1,00 mg; Estearato de magnesio 3,00 mg.

IF-4283 12

Cada comprimido contiene: Iloperidona 12,00 mg; Lactosa anhidra 216,00 mg; Celulosa microcristalina 140,00 mg; Croscarmelosa sódica 24,00 mg; Dióxido de silicio coloidal 2,00 mg; Estearato de magnesio 6,00 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antipsicótico atípico. Código ATC: N05A H04

INDICACIONES

Tratamiento de la esquizofrenia en adultos (DSM IV).

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

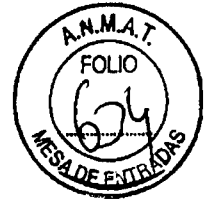
Se ha propuesto que la eficacia de iloperidona es mediada por una combinación de antagonismos sobre los receptores D2 de dopamina y los 5-HT2 de serotonina. Iloperidona presenta alta afinidad por los receptores serotoninérgicos 5-HT2A y dopaminérgicos D2 y D3, afinidad moderada por los receptores dopaminérgicos D4, serotoninérgicos 5-HT6 y 5-HT7, y noradrenérgicos α_1 , y baja afinidad por los receptores serotoninérgicos 5-HT1A, dopaminérgicos D1 e histaminérgicos H1. No presenta afinidad apreciable por los receptores muscarínicos colinérgicos.

La iloperidona presenta acción antagonista sobre los receptores dopaminérgicos D2 y D3, serotoninérgicos 5-HT1A y noradrenérgicos α_1 y α_2C .


GRACIELA B. SHINYASHIKI
APODERADA

INVESTI-FARMA S.A


VIVIANA S. RIVAS
FARMACEUTICA - BIOQUIMICA
DIRECTORA TÉCNICA



INVESTI

La afinidad del metabolito P88 es generalmente igual o menor que la de la iloperidona. Al contrario, el metabolito P95 sólo muestra afinidad por los receptores serotoninérgicos 5-HT_{2A} y noradrenérgicos α 1A, α 1B, α 1D y α 2C

Farmacocinética: La iloperidona se absorbe bien tras la administración oral obteniéndose concentraciones plasmáticas máximas dentro de las 2 a 4 horas siguientes.

La administración de iloperidona con una comida estándar rica en grasas no afectó significativamente la C_{máx} ni el área bajo la curva de la iloperidona ni sus metabolitos, pero demoró el T_{máx} de iloperidona en 1 hora y en 2 horas el T_{máx} del metabolito P88.

Las concentraciones en estado de equilibrio se alcanzan dentro de los 3 a 4 días de administración. La farmacocinética de la iloperidona es más que proporcional a la dosis. En concentraciones terapéuticas, la iloperidona y sus metabolitos presentan un 95% de unión a proteínas plasmáticas.

La iloperidona es metabolizada principalmente por tres vías de biotransformación: reducción del grupo carbonilo, hidroxilación (mediada por la CYP2D6) y O-desmetilación (mediada por la CYP3A4), obteniéndose dos metabolitos predominantes, el P88 y el P95, con menor afinidad por los receptores que la iloperidona.

La vida media de la iloperidona es de 18 horas en metabolizadores rápidos de la CYP2D6, y de 33 horas en los metabolizadores lentos (aproximadamente el 10 % de la población), siendo para el metabolito activo P88 de 26 y 37 horas respectivamente.

La administración concomitante de iloperidona con inhibidores potentes de la CYP2D6 como la fluoxetina produce un incremento de 2,3 veces en la exposición plasmática de la iloperidona, por lo que es necesario ajustar la dosis. De manera similar, los metabolizadores lentos de la CYP2D6 tienen una mayor exposición a la iloperidona en comparación con los metabolizadores rápidos. Se dispone de análisis de laboratorio para identificar a los metabolizadores lentos de la CYP2D6 y debe considerarse ajustar la dosis en este grupo de pacientes.

Tras la administración de iloperidona marcada radiactivamente, se recuperó en orina un 58,2% y 45,1% en metabolizadores rápidos y lentos, respectivamente, de la droga radiomarcada; mientras que en heces se recuperó un 19,9% (en metabolizadores rápidos) y un 22,1% (en metabolizadores lentos).

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Adultos:

La eficacia de iloperidona fue demostrada en un rango de dosis de 6 a 12 mg dos veces por día (12 mg a 24 mg por día).

Debido a sus propiedades bloqueantes de los receptores alfa-adrenérgicos, Iloperidona debe titularse lentamente desde una dosis inicial baja para evitar la hipotensión ortostática.

La dosis inicial recomendada de iloperidona es de 1 mg dos veces por día. Luego se puede ir aumentando las dosis a 2 mg dos veces por día, 4 mg dos veces por día, 6 mg dos veces por día, 8 mg dos veces por día, 10 mg dos veces por día y 12 mg dos veces por día los

GRACIELA B. SHINYASHIK'
APODERADA

INVESTI FARMA S.A

VIVIANA S. RIVAS
FARMACÉUTICA BÍOQUÍMICA
DIRECTORA TÉCNICA

INVESTI

días 2, 3, 4, 5, 6 y 7 respectivamente, hasta alcanzar el rango de dosis final de 6 a 12 mg dos veces por día.

La dosis máxima recomendada es de 12 mg dos veces por día (24 mg/día); no habiéndose evaluado sistemáticamente en los estudios clínicos dosis superiores a 24 mg/día.

Se recomienda que los pacientes que responden al tratamiento continúen más allá de la respuesta aguda, evaluándose periódicamente a los pacientes para determinar la necesidad de continuar el tratamiento de mantenimiento.

En los pacientes que hayan tenido un intervalo de más de 3 días sin recibir iloperidona se recomienda seguir el cronograma de titulación inicial.

Iloperidona puede administrarse sin tener en cuenta las comidas.

Administración concomitante con inhibidores de la CYP2D6 y CYP3A4:

La dosis de iloperidona deberá reducirse a la mitad cuando se administre en forma concomitante con inhibidores potentes de la CYP2D6 (como la fluoxetina o la paroxetina) o de la CYP3A4 (como ketoconazol o claritromicina). De retirarse el inhibidor del tratamiento combinado, la dosis de iloperidona deberá aumentarse hasta el nivel en el que estaba antes.

Insuficiencia hepática: No se recomienda administrar iloperidona en pacientes con insuficiencia hepática.

Nota: La eficacia de iloperidona fue establecida en dos estudios de corto plazo (4 a 6 semanas) controlados con placebo y sustancia activa en pacientes adultos con esquizofrenia.

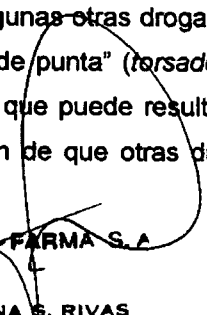
Las dosis de iloperidona deberán ser tituladas hasta la dosis efectiva, por lo que el control de los síntomas podría verse demorado durante las primeras una o dos semanas de tratamiento, comparado con otras drogas antipsicóticas que no requieren una titulación similar. El médico tratante deberá tener presente esta demora cuando seleccione un antipsicótico para el tratamiento de la esquizofrenia.

La eficacia de iloperidona en tratamientos de largo plazo, es decir, por más de 6 semanas, no ha sido evaluada sistemáticamente en estudios controlados. Por lo tanto, el médico que decida prescribir iloperidona por períodos mayores deberá reevaluar periódicamente la utilidad de la droga en el largo plazo para cada paciente.

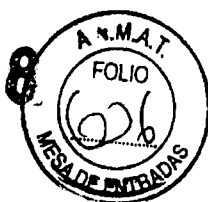
Al decidir entre las diferentes alternativas de tratamiento disponibles para esta condición, el médico tratante debe considerar que el uso de iloperidona se ha asociado con prolongación del intervalo QTc. La prolongación del intervalo QTc se asocia en algunas otras drogas con la capacidad de causar un tipo de arritmia conocida como "torsión de punta" (*torsade des points*), una taquicardia ventricular polimórfica potencialmente fatal, que puede resultar en muerte súbita. En algunos casos, esto podría llevar a la conclusión de que otras drogas deberían contemplarse en primer término.


GRACIELA B. SHINYASHIK
APODERADA

INVESTI-FARMA S.A.


VIVIANA S. RIVAS
FARMACEUTICA BIOQUIMICA

4978



INVESTI

Se desconoce aún si iloperidona puede causar "torsión de punta" o aumentar la incidencia de muerte súbita.

CONTRAINDICACIONES

Iloperidona está contraindicado en pacientes con antecedentes de reacciones de hipersensibilidad al producto.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia:

Los pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia tratados con antipsicóticos atípicos presentan un aumento del riesgo de muerte en comparación con placebo.

En estudios controlados con placebo realizados con antipsicóticos atípicos en pacientes de la tercera edad con demencia, hubo una mayor incidencia de eventos adversos cerebrovasculares (accidentes cerebrovasculares y ataques isquémicos transitorios) incluidos casos fatales en comparación con los pacientes tratados con placebo.

Iloperidona no está aprobado para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada con demencia.

Prolongación del intervalo QTc:

En un estudio clínico abierto el tratamiento con iloperidona estuvo asociado a una prolongación del intervalo QTc de 9 mseg, con dosis de 12 mg dos veces por día. Este efecto sobre el intervalo QTc se vio aumentado por la presencia de la inhibición metabólica del CYP450 2D6 ó 3A4 (paroxetina 20 mg una vez por día y ketoconazol 200 mg dos veces por día, respectivamente). En condiciones de inhibición metabólica tanto de CYP450 2D6 como del 3A4, las dosis de iloperidona de 12 mg dos veces por día estuvieron asociadas a un aumento promedio del QTc de aproximadamente 19 mseg respecto del valor inicial.

No se observaron casos de "torsade de pointes" u otras arritmias cardíacas graves durante el programa clínico previo a la comercialización.

Deberá evitarse el uso de Iloperidona en combinación con otros medicamentos que se sabe prolongan el intervalo QTc, incluidos los antiarrítmicos clase 1A (ej.: quinidina, procainamida) o clase III (ej.: amiodarona, sotalol), los antipsicóticos (ej.: clorpromazina, tioridazina), los antibióticos (ej.: gatifloxacina, moxifloxacina) o cualquier otra clase de medicamentos que se sabe prolongan el intervalo QTc (por ejemplo, pentamidina, acetato de levometadil, metadona). Iloperidona también debe evitarse en pacientes con síndrome congénito de QT prolongado y en pacientes con antecedentes de arritmias cardíacas.

Ciertas circunstancias pueden aumentar el riesgo de "torsade de pointes" o muerte súbita en asociación con el uso de medicamentos que prolongan el intervalo QTc, incluidas (1) bradicardia, (2) hipopotasemia o hipomagnesemia, (3) uso concomitante de otros medicamentos que prolongan el intervalo QTc y (4) presencia de prolongación congénita del


GRACIELA B. SHINYASHIKI
APODERADA

INVESTI-FARMA S.A

VIVIANA S. RIVAS
FARMACEUTICA - BIOQUIMICA
DIRECTORA TÉCNICA

4978



INVESTI

intervalo QT, (5) infarto agudo de miocardio reciente o (6) insuficiencia cardíaca no compensada. Se debe actuar con precaución al prescribir loperidona con medicamentos que inhiben el metabolismo de loperidona, y en pacientes con actividad reducida de la CYP2D6.

Se recomienda que los pacientes en consideración para el tratamiento con loperidona que están en riesgo de padecer trastornos electrolíticos significativos se realicen determinaciones iniciales de magnesio y potasio sérico con controles periódicos. Tanto la hipopotasemia como la hipomagnesemia pueden aumentar el riesgo de prolongación del intervalo QT y arritmias. Loperidona debería evitarse en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular significativa, por ejemplo, prolongación del intervalo QT, infarto agudo de miocardio reciente, insuficiencia cardíaca no compensada o arritmia cardíaca. Loperidona debe suspenderse en pacientes que presentan determinaciones persistentes del QTc >500 ms.

Si los pacientes que toman loperidona experimentan síntomas que podrían indicar la aparición de arritmias cardíacas, por ejemplo, mareos, palpitaciones o síncope, el médico tratante debería iniciar una mayor evaluación, incluidos controles cardíacos.

Síndrome neuroléptico maligno (SNM):

Se ha reportado un complejo de síntomas potencialmente fatal, denominado Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM), en asociación con la administración de antipsicóticos. Las manifestaciones clínicas incluyen hiperpirexia, rigidez muscular, estado mental alterado (incluidos signos catatónicos) e indicios de inestabilidad autonómica (pulso o presión arterial irregular, taquicardia, diaforesis y arritmia cardíaca). Signos adicionales pueden incluir aumento de la creatinfosfokinasa, mioglobulinuria (rabdomiólisis) e insuficiencia renal aguda. El manejo de este síndrome debe incluir: (1) suspensión inmediata de los antipsicóticos y otros fármacos no esenciales a la terapia concurrente, (2) tratamiento sintomático intensivo y control médico, y (3) tratamiento de problemas médicos serios concomitantes para los cuales se dispone de tratamientos específicos. No hay acuerdo general sobre regímenes de tratamiento farmacológico específico para el síndrome neuroléptico maligno.

Si un paciente requiere tratamiento antipsicótico tras la recuperación del síndrome neuroléptico maligno, la potencial reintroducción del tratamiento farmacológico debe considerarse cuidadosamente. Debe vigilarse atentamente al paciente, ya que se han reportado recurrencias del síndrome neuroléptico maligno.

Diskinesia tardía:

La diskinesia tardía es un síndrome que consiste en movimientos diskinéuticos involuntarios, potencialmente irreversibles, que pueden desarrollarse en pacientes tratados con antipsicóticos. Si bien la prevalencia del síndrome aparentemente es mayor entre adultos de la tercera edad, especialmente mujeres, es imposible basarse en estimaciones de la prevalencia para predecir, al inicio del tratamiento antipsicótico, qué pacientes tienen probabilidad de desarrollar el síndrome. No se sabe si los productos antipsicóticos difieren en su potencial de causar diskinesia tardía. Se cree que el riesgo de desarrollar diskinesia

GRACIELA B. SHINYASHIKI
APODERADA

INVESTI-FARMA S. A

VIVIANA S. RIVAS
FARMACÉUTICA - BIOQUÍMICA
DIRECTORA TÉCNICA

4978



INVESTI

tardía y la probabilidad de que se vuelva irreversible aumenta a medida que aumentan la duración del tratamiento y la dosis acumulada total de antipsicótico administrado. Sin embargo, el síndrome se puede desarrollar, aunque mucho menos comúnmente, después de períodos de tratamiento relativamente breves con dosis bajas. No hay ningún tratamiento conocido para casos establecidos de diskinesia tardía, si bien el síndrome puede remitir, parcial o completamente, si se retira el tratamiento antipsicótico. No obstante, el mismo tratamiento antipsicótico puede suprimir (o suprimir parcialmente) los signos y síntomas del síndrome y de ese modo posiblemente enmascarar el proceso subyacente. Se desconoce el efecto que la supresión sintomática ejerce sobre el curso a largo plazo del síndrome.

Dadas estas consideraciones, loperidona debe prescribirse de la manera que más probablemente minimice la aparición de diskinesia tardía. En los pacientes que requieren tratamiento crónico, debe buscarse la dosis mínima y la duración de tratamiento más breve que produzcan una respuesta clínica satisfactoria. La necesidad de tratamiento continuo debe volver a evaluarse periódicamente.

Si aparecen signos y síntomas de diskinesia tardía en un paciente en tratamiento con loperidona, debe considerarse la suspensión del medicamento. Sin embargo, algunos pacientes pueden requerir tratamiento con loperidona a pesar de la presencia del síndrome.

Hiperglucemia y diabetes mellitus:

Se ha reportado hiperglucemia, en algunos casos extrema y asociada a cetoacidosis o coma hiperosmolar o muerte, en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos, incluida la iloperidona. Estudios epidemiológicos sugieren un aumento del riesgo de eventos adversos relacionados con hiperglucemia emergentes del tratamiento en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos. No se dispone de estimaciones precisas del riesgo de eventos adversos relacionados con hiperglucemia en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos. Los pacientes con un diagnóstico establecido de diabetes mellitus que iniciaron tratamiento con antipsicóticos atípicos deben vigilarse regularmente ante un empeoramiento del control de la glucosa. Los pacientes con factores de riesgo de diabetes mellitus (por ejemplo, obesidad, antecedentes familiares de diabetes) que iniciaron tratamiento con antipsicóticos atípicos deben realizarse análisis de glucemia en ayunas al inicio del tratamiento y periódicamente durante el tratamiento. Todo paciente tratado con antipsicóticos atípicos debe vigilarse ante síntomas de hiperglucemia, incluidos polidipsia, poliuria, polifagia y debilidad. Los pacientes que desarrollan síntomas de hiperglucemia durante el tratamiento con antipsicóticos atípicos deben realizarse análisis de glucemia en ayunas. En algunos casos, la hiperglucemia se resolvió cuando se suspendió el antipsicótico atípico; sin embargo, algunos pacientes requirieron continuar el tratamiento antidiabético a pesar de la suspensión del antipsicótico.

Aumento de peso:

Se registró un aumento de peso mayor o igual al 7% del peso corporal en el 12% de los pacientes que recibieron iloperidona en dosis de 10 a 16 mg/día, en el 18% de los que recibieron 20 a 24 mg/día y en el 13% de los que recibieron dosis combinadas, frente al 4%

GRACIELA B. SHINYASHIK
APODERADA

INVESTI-FARMA S. A

VIVIANA S. RIVAS
FARMACEUTICA - BIOQUIMICA
DIRECTORA TECNICA



para placebo, en estudios controlados de hasta 6 semanas de duración. La variación media del peso desde la medición basal fue -0,1 kg para los pacientes tratados con placebo frente a 2,0 kg para los pacientes tratados con iloperidona. Tomando en cuenta el total de estudios a corto y largo plazo, la variación media general desde el inicio fue 2,1 kg.

Convulsiones:

En estudios de hasta 6 semanas, controlados con placebo, se registraron convulsiones en el 0,1% de los pacientes tratados con iloperidona en comparación con el 0,3% de los tratados con placebo. Como ocurre con otros antipsicóticos, iloperidona debe usarse con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones o con afecciones que potencialmente disminuyen el umbral convulsivo (ej.: demencia tipo Alzheimer). Las afecciones que disminuyen el umbral convulsivo pueden ser más prevalentes en la población mayor de 65 años de edad.

Hipotensión ortostática y síncope:

Debido a sus propiedades antagonistas de los receptores α 1-adrenérgicos, iloperidona puede inducir hipotensión ortostática asociada a mareos, taquicardia y síncope. En estudios a corto plazo, con diseño doble ciego, controlados con placebo, en los cuales la dosis se aumentó en forma lenta, como se recomendó anteriormente, se reportó síncope en el 0,4% de los pacientes tratados con iloperidona, en comparación con el 0,2% de los pacientes tratados con placebo. Se reportó hipotensión ortostática en el 5% de los pacientes a los que se les administró 20 a 24 mg/día, el 3% de los pacientes que recibieron 10 a 16 mg/día y el 1% de los pacientes que recibieron placebo. Cabe esperar que una titulación más rápida aumente el índice de hipotensión ortostática y síncope.

Iloperidona debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular (por ejemplo, insuficiencia cardíaca, antecedentes de infarto de miocardio, isquemia o anomalías de la conducción), enfermedad cerebrovascular o afecciones que predisponen a la hipotensión (deshidratación, hipovolemia y tratamiento con medicamentos antihipertensivos). Debe considerarse controlar los signos vitales ortostáticos en pacientes que son vulnerables a la hipotensión.

Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis:

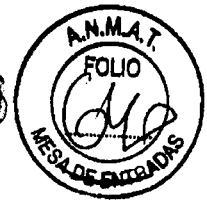
Se han reportado leucopenia/neutropenia temporalmente relacionadas con agentes antipsicóticos. También se ha informado agranulocitosis (incluidos casos fatales).

Los posibles factores de riesgo para leucopenia/neutropenia incluyen valores bajos preexistentes de glóbulos blancos y antecedentes de leucopenia/neutropenia inducida por medicamentos. Se debe controlar con frecuencia el hemograma de los pacientes con valores bajos preexistentes de glóbulos blancos o antecedentes de leucopenia/neutropenia inducida por medicamentos durante los primeros meses de tratamiento, y debe suspenderse iloperidona al primer signo de disminución de glóbulos blancos en ausencia de otros factores causantes.

Los pacientes con neutropenia deben controlarse estrictamente ante la aparición de fiebre u otros síntomas o signos de infección y tratarse de inmediato si estos síntomas o signos

GRACIELA B. SHINYASHI
APODERADA

VIVIANA S. RIVAS
FARMACEUTICA BIOQUIMICA
DIRECTORA TÉCNICA



aparecen. Los pacientes con neutropenia grave (recuento absoluto de neutrófilos menor a 1000/mm³) deben suspender loperidona y efectuar un seguimiento de los valores de glóbulos blancos hasta su recuperación.

Hiperprolactinemia:

Como ocurre con otros antagonistas de los receptores D2 dopaminérgicos, loperidona puede elevar las concentraciones de prolactina. La hiperprolactinemia puede suprimir la liberación hipotalámica de hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), lo cual produce una reducción en la secreción de gonadotropina hipofisaria. Esto, a su vez, puede inhibir la función reproductiva al disminuir la génesis de esteroides gonadales tanto en pacientes de sexo femenino como de sexo masculino. Se han reportado galactorrea, amenorrea, ginecomastia e impotencia con compuestos que aumentan la prolactina. Cuando está asociada a hipogonadismo, la hiperprolactinemia de larga data puede producir disminución de la densidad ósea tanto en pacientes de sexo femenino como de sexo masculino.

Experimentos en cultivos de tejidos indican que aproximadamente un tercio de los cánceres de mama en humanos son prolactina-dependientes *in vitro*, un factor de potencial importancia si se contempla administrar estos medicamentos a pacientes con cáncer de mama detectado previamente. Ni los estudios clínicos ni los estudios epidemiológicos realizados hasta la fecha han demostrado una asociación entre la administración crónica de esta clase de medicamentos y la génesis de tumores en seres humanos; se considera que los datos disponibles son demasiado limitados para extraer conclusiones hasta el momento.

En un estudio de 4 semanas, controlado con placebo, se registró un aumento promedio de 2,6 ng/ml en los valores plasmáticos de prolactina en el grupo tratado con loperidona 24 mg/día, en comparación con una disminución de 6,3 ng/ml en el grupo tratado con placebo. En este estudio, se observaron aumentos de los valores plasmáticos de prolactina en el 26% de los adultos tratados con loperidona en comparación con el 12% en el grupo tratado con placebo. En los estudios a corto plazo, el tratamiento con loperidona estuvo asociado con niveles moderados de aumento de la prolactina en comparación con niveles mayores de prolactina observados con algunos otros antipsicóticos. En análisis agrupados de estudios clínicos que incluyeron estudios a más largo plazo, se reportó ginecomastia en el 0,1% de los adultos de sexo masculino tratados con loperidona, en comparación con el 0% en pacientes tratados con placebo, y se informó galactorrea en el 0,2% de las mujeres tratadas con loperidona, en comparación con el 0,5% de las tratadas con placebo.

Regulación de la temperatura corporal:

El uso de agentes antipsicóticos ha sido asociado a trastornos en la regulación central de la temperatura corporal. Se aconseja prestar atención frente a situaciones que pueden contribuir a un aumento de la temperatura corporal central, por ejemplo, ejercicio extenuante, exposición a calor extremo, medicación concomitante con actividad anticolinérgica o deshidratación.


GRACIELA B. SHINYASHIK
APODERADA

INVESTI-FARMA S.A.

VIVIANA S. RIVAS
FARMACÉUTICA - BIOQUÍMICA
DIRECTORA TÉCNICA

**Disfagia:**

La aspiración y dismotilidad esofágica se han asociado con el uso de antipsicóticos. La neumonía por aspiración es una causa común de morbilidad y mortalidad en pacientes de la tercera edad, en particular aquéllos con demencia tipo Alzheimer avanzada. Iloperidona y otros medicamentos antipsicóticos deben usarse con precaución en pacientes con riesgo de neumonía por aspiración.

Suicidio:

La posibilidad de un intento de suicidio es inherente a la enfermedad psicótica y una estricta supervisión de los pacientes de alto riesgo debe acompañar el tratamiento farmacológico. Se debe prescribir la mínima cantidad de comprimidos compatible con un buen manejo del paciente, con el fin de reducir el riesgo de sobredosis.

Priapismo:


Se reportaron tres casos de priapismo en estudios clínicos con iloperidona. Se ha informado que los medicamentos con efectos bloqueantes de los receptores α -adrenérgicos como iloperidona pueden inducir priapismo. El priapismo grave puede requerir intervención quirúrgica.

Potencial de deterioro cognitivo y motor:

Como ocurre con otros antipsicóticos, iloperidona puede potencialmente deteriorar el juicio, el pensamiento o las habilidades motoras. En estudios a corto plazo, controlados con placebo, se reportó somnolencia (incluida sedación) en el 11,9% de los pacientes adultos tratados con iloperidona en dosis de 10 mg/día o más, frente al 5,3% de los pacientes tratados con placebo. Los pacientes deben actuar con precaución al operar maquinaria peligrosa, incluidos automóviles, hasta que tengan una razonable certeza de que el tratamiento no los afecta de manera adversa.

Abuso y dependencia:

La iloperidona no es una sustancia controlada. La iloperidona no ha sido sistemáticamente estudiada en animales o humanos para evaluar su potencial de abuso, tolerancia o dependencia física. Mientras que los ensayos clínicos no revelaron ninguna tendencia relacionada con conductas de búsqueda de drogas, estas observaciones no fueron sistemáticas y no es posible predecir sobre la base de esta experiencia el grado en que iloperidona, una droga activa sobre el Sistema Nervioso Central, puede ser objeto de uso indebido, recreativo y/o abuso una vez comercializada. Consecuentemente, los pacientes deberán ser evaluados cuidadosamente sobre historia de abuso de drogas y algunos pacientes deberán ser observados estrechamente buscando signos de uso indebido o abuso de iloperidona (ej.: desarrollo de tolerancia, aumentos de dosis, o conductas de búsqueda de droga).



GRACIELA B. SHINYASHIK
APODERADA

INVESTI-FARMA S.A.



VIVIANA S. RIVAS
FARMACÉUTICA - BIOQUÍMICA
DIRECTORA TÉCNICA

INVESTI

Embarazo: Embarazo Categoría C.

No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas por lo que aún no se han establecido la seguridad y eficacia del uso de iloperidona durante el embarazo humano. Por tanto, Iloperidona solamente se debe utilizar durante el embarazo si los beneficios potenciales justifican los riesgos potenciales para el feto.

Lactancia:

Se desconoce si la iloperidona o sus metabolitos son excretados en la leche humana. Se recomienda que las mujeres que reciben iloperidona no amamenten.

Uso pediátrico:

No se han establecido la seguridad y eficacia de la iloperidona en pacientes pediátricos y adolescentes.

Uso geriátrico:

Los estudios clínicos con iloperidona en el tratamiento de la esquizofrenia no incluyeron cantidades suficientes de pacientes mayores de 65 años de edad para determinar si responden o no de manera diferente que los pacientes adultos más jóvenes.

Estudios de pacientes de la tercera edad con psicosis asociada a la enfermedad de Alzheimer han sugerido que puede existir un perfil de tolerabilidad diferente (por ejemplo, aumento del riesgo de mortalidad y eventos cerebrovasculares incluido accidente cerebrovascular) en esta población en comparación con pacientes más jóvenes con esquizofrenia. No se han establecido la seguridad ni la eficacia de la iloperidona en el tratamiento de pacientes con psicosis asociada a la enfermedad de Alzheimer.

Insuficiencia renal:

Debido al extenso metabolismo hepático, con menos del 1% del fármaco eliminado intacto, es improbable que la insuficiencia renal sola tenga un impacto significativo sobre la farmacocinética de iloperidona.

Insuficiencia hepática:

No se recomienda administrar Iloperidona en pacientes con insuficiencia hepática.

Interacciones medicamentosas:

Dados los efectos primarios de iloperidona sobre el sistema nervioso central, debe actuarse con precaución cuando se toma en combinación con alcohol u otros medicamentos con acción sobre el sistema nervioso central. Debido a su antagonismo sobre los receptores α 1-adrenérgicos, ILOPERIDONA puede potenciar el efecto de ciertos agentes antihipertensivos.

Acción de otros medicamentos sobre iloperidona:

La iloperidona no es sustrato de las enzimas CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ni CYP2E1. Esto sugiere que es improbable una interacción de iloperidona con inhibidores o inductores de estas enzimas u otros factores como el fumar. Tanto la CYP3A4 como la CYP2D6 son responsables del metabolismo de la iloperidona. Los inhibidores de la CYP3A4 (ej.: ketoconazol, claritromicina) o de la CYP2D6 (ej.: fluoxetina, paroxetina) pueden inhibir la eliminación de la iloperidona y causar aumento de las concentraciones sanguíneas.

GRACIELA B. SHIMASHIR
APODERADA

INVESTI-FARMA S.A

VIVIANA S. RIVAS
FARMACÉUTICA - BIOQUÍMICA
LABORATORIA TÉCNICA



INVESTI

Ketoconazol: La administración concomitante de ketoconazol, un potente inhibidor de la CYP3A4, aumentó el área bajo la curva de la iloperidona y sus metabolitos. Las dosis de iloperidona deben reducirse aproximadamente a la mitad cuando se administran en forma concomitante con ketoconazol u otros potentes inhibidores de la CYP3A4 (por ejemplo, itraconazol). No se han estudiado los efectos de inhibidores más débiles (por ejemplo, eritromicina, jugo de pomelo).

Cuando se retira el inhibidor de la CYP3A4 del tratamiento combinado, la dosis de iloperidona debe volverse al nivel previo.

Fluoxetina, Paroxetina: La administración concomitante de fluoxetina, un potente inhibidor de la CYP2D6, en metabolizadores rápidos de la CYP2D6 aumentó el área bajo la curva de la iloperidona y su metabolito P88 en aproximadamente 2 a 3 veces, mientras que la administración concomitante con paroxetina aumentó las concentraciones máximas promedio en estado de equilibrio de iloperidona y su metabolito P88 en aproximadamente 1,6 veces. Las dosis de iloperidona deben reducirse a la mitad cuando se administran con fluoxetina o paroxetina. Cuando se retiran la fluoxetina o la paroxetina del tratamiento combinado, la dosis de iloperidona debe volverse al nivel previo. Cabe esperar que otros potentes inhibidores de la CYP2D6 causen efectos similares y necesitarían reducciones adecuadas de las dosis. Cuando se retira el inhibidor de la CYP2D6 del tratamiento combinado, la dosis de iloperidona podría aumentarse al nivel previo.

Paroxetina y ketoconazol: La administración concomitante de paroxetina y ketoconazol con iloperidona, aumentó 1,4 veces las concentraciones en estado de equilibrio de iloperidona y su metabolito P88, mientras que la co-administración de paroxetina e iloperidona redujo 1,4 veces las concentraciones del metabolito P95. De esta manera, la administración de iloperidona conjuntamente con fármacos inhibidores de dos de sus vías metabólicas no resultó en la sumatoria de los efectos sobre la iloperidona de cualquiera de estos inhibidores cuando se administran solos. Por lo tanto, las dosis de iloperidona deben reducirse en aproximadamente la mitad si se administran en forma concomitante con un inhibidor de la CYP2D6 y un inhibidor de la CYP3A4.

Acción de iloperidona sobre otros medicamentos:

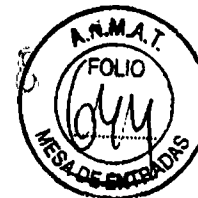
Estudios *in vitro* en microsomas de hígado humano demostraron que la iloperidona no inhibe sustancialmente el metabolismo de los medicamentos metabolizados por las siguientes isoenzimas del citocromo P450: CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 o CYP2E1. Además, estudios *in vitro* en microsomas de hígado humano demostraron que la iloperidona no posee propiedades inductoras de enzimas, específicamente de las siguientes isoenzimas del citocromo P450: CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4 y CYP3A5.

Dextrometorfano: Las variaciones en la farmacocinética del dextrometorfano cuando se administra en forma concomitante una dosis de iloperidona produjeron un aumento del 17% en la exposición total y un incremento del 26% en la $C_{máx}$ del dextrometorfano. Así, resulta improbable una interacción entre la iloperidona y otros sustratos de la CYP2D6.

GRACIELA B. SHIN YASHIKI
APODERADA

INVESTI-FARMA S.A

VIVIANA S. RIVAS
FARMACÉUTICA - BIOQUÍMICA
DIRECTORA TÉCNICA



INVESTI

Fluoxetina: Una dosis única de 3 mg de iloperidona no causó ningún efecto sobre la farmacocinética de la fluoxetina.

Medicamentos que prolongan el intervalo QT:

Iloperidona no debe usarse con ningún otro medicamento que prolongue el intervalo QT.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas observadas en estudios clínicos con una incidencia del 2% o más entre pacientes tratados con iloperidona y con mayor frecuencia que en los pacientes tratados con placebo fueron:

Organismo en su totalidad: artralgia, fatiga, rigidez musculoesquelética, aumento de peso.

Trastornos cardíacos: taquicardia

Trastornos visuales: visión borrosa

Trastornos gastrointestinales: náuseas, sequedad bucal, diarrea, malestar abdominal.

Infecciones: nasofaringitis, infección de las vías respiratorias superiores.

Trastornos del sistema nervioso: mareos, somnolencia, trastorno extrapiramidal, temblor, letargo.

Sistema reproductivo: problemas en la eyaculación.

Respiratorio: congestión nasal, disnea.

Piel: erupción cutánea.

Trastornos vasculares: hipotensión ortostática, hipotensión.

Las reacciones adversas que ocurrieron con una incidencia superior al 2% en los pacientes tratados con iloperidona, y para las cuales la incidencia en los pacientes tratados con 20-24 mg/día fue el doble que la incidencia en pacientes tratados con 10-16 mg/día fueron: malestar abdominal, mareos, hipotensión, rigidez musculoesquelética, taquicardia y aumento de peso.

Las siguientes reacciones adversas ocurrieron con una incidencia $\geq 5\%$ en los pacientes tratados con iloperidona en estudios clínicos y con una incidencia de al menos el doble de la incidencia observada con placebo placebo para por lo menos una dosis: mareos, sequedad bucal, fatiga, congestión nasal, somnolencia, taquicardia, hipotensión ortostática y aumento de peso. Los mareos, la taquicardia y el aumento de peso tuvieron al menos el doble de incidencia con la dosis de 20-24 mg/día que con 10-16 mg/día.

Los síntomas extrapiramidales observados en estudios clínicos con una incidencia mayor en los pacientes tratados con iloperidona (10 a 24 mg/día) que en los tratados con placebo fueron: bradikinesia, diskinesia, distonía, parkinsonismo y temblor.

Otras reacciones adversas ocurridas con iloperidona en estudios clínicos, y no referidas más arriba fueron las siguientes (las reacciones se clasificaron según el siguiente orden de frecuencia: *Frecuentes* - ocurren en al menos 1/100 pacientes; *Infrecuentes* - ocurren en 1/100 a 1/1000; *Raras* - ocurren en menos de 1/1000 pacientes):

INVESTI-FARMA S.

GRACIELA B. SHINYASHIKMIVIANA S. RIVAS
APODERADA *FARMACEUTICA BIOQUIMICA
DIRECTORA TÉCNICA

♀
INVESTI

Trastornos hemolinfáticos: *Infrecuentes:* anemia, anemia por deficiencia de hierro. *Raros:* leucopenia.

Trastornos cardíacos: *Frecuentes:* palpitaciones. *Raros:* arritmia, bloqueo auriculoventricular de primer grado, insuficiencia cardíaca (incluida congestiva y aguda).

Trastornos del oído y del laberinto: *Infrecuentes:* vértigo, tinnitus.

Trastornos endocrinos: *Infrecuentes:* hipotiroidismo.

Trastornos oculares: *Frecuentes:* conjuntivitis (incluida alérgica). *Infrecuentes:* sequedad ocular, blefaritis, edema palpebral, edema ocular, opacidades lenticulares, catarata, hiperemia (incluida hiperemia conjuntival).

Trastornos gastrointestinales: *Infrecuentes:* gastritis, hipersecreción salival, incontinencia fecal, ulceración bucal. *Raros:* estomatitis aftosa, úlcera duodenal, hernia de hiato, hiperclorhidria, ulceración labial, esofagitis por reflujo, estomatitis.

Trastornos generales: *Infrecuentes:* edema (general, con fóvea, debido a enfermedad cardíaca), dificultad para caminar, sed. *Raros:* hipertermia.

Trastornos hepatobiliares: *Infrecuentes:* colelitiasis.

Exámenes: *Frecuentes:* disminución de peso. *Infrecuentes:* disminución de la hemoglobina, aumento del recuento de neutrófilos, disminución del hematocrito.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: *Infrecuentes:* aumento del apetito, deshidratación, hipopotasiemia, retención de líquido.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: *Frecuentes:* mialgia, espasmos musculares. *Raros:* tortícolis.

Trastornos del sistema nervioso: *Infrecuentes:* parestesia, hiperactividad psicomotora, inquietud, amnesia, nistagmo. *Raros:* síndrome de piernas inquietas.

Trastornos psiquiátricos: *Frecuentes:* inquietud, agresión, ideas delirantes. *Infrecuentes:* hostilidad, disminución de la libido, paranoia, anorgasmia, estado confusional, manía, catatonía, oscilaciones en el estado de ánimo, ataque de pánico, trastorno obsesivo-compulsivo, bulimia nerviosa, delirio, polidipsia psicogénica, trastorno del control de los impulsos, depresión mayor.

Trastornos renales y urinarios: *Frecuentes:* incontinencia urinaria. *Infrecuentes:* disuria, polaquiuria, enuresis, nefrolitiasis. *Raros:* retención urinaria, insuficiencia renal aguda.


Trastornos del aparato reproductor y de la mama: *Frecuentes:* disfunción eréctil. *Infrecuentes:* dolor testicular, amenorrea, dolor en las mamas. *Raros:* menstruación irregular, ginecomastia, menorragia, metrorragia, hemorragia posmenopáusica, prostatitis.

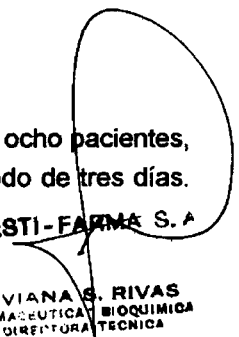
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: *Infrecuentes:* epistaxis, asma, rinorrea, congestión de los senos paranasales, sequedad nasal. *Raros:* sequedad de garganta, síndrome de apnea del sueño, disnea de esfuerzo.

Sobredosificación:

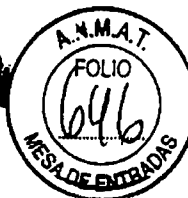
Se documentaron sobredosis accidentales o intencionales de iloperidona en ocho pacientes, con 48 a 576 mg tomados de una vez y 292 mg tomados durante un periodo de tres días.

INVESTI-FARMA S.A.


 GRACIELA B. SHINYASHIK
 APODERADA


 VIVIANA S. RIVAS
 FARMACÉUTICA BIOQUÍMICA
 DIRECCIÓN TÉCNICA

INVESTI



No hubo resultados fatales entre estos casos. La ingestión máxima en una sola toma confirmada con iloperidona fue de 576 mg; no se observaron efectos físicos adversos en este paciente. La siguiente ingestión máxima confirmada con iloperidona fue de 438 mg durante un período de cuatro días; se reportaron síntomas extrapiramidales y un intervalo QTc de 507 mseg en este paciente sin secuelas cardíacas. Este paciente reanudó el tratamiento con iloperidona por 11 meses más. Por lo general, los signos y síntomas reportados fueron aquéllos resultantes de una exageración de los efectos farmacológicos conocidos de iloperidona (por ejemplo, somnolencia y sedación, taquicardia e hipotensión). No hay ningún antídoto específico para iloperidona. Por lo tanto, deben instituirse medidas de apoyo adecuadas. En caso de sobredosis aguda, se debe establecer y mantener una vía aérea y asegurar oxigenación y ventilación suficientes. Debe considerarse el lavado gástrico (tras intubación, si el paciente está inconsciente) y la administración de carbón activado junto con un laxante. La posibilidad de obnubilación, convulsiones o reacción distónica de la cabeza y el cuello después de una sobredosis pueden crear riesgo de aspiración con la inducción de emesis. El monitoreo cardiovascular debe comenzar de inmediato e incluir ECG continuo para detectar posibles arritmias. Si se administra un tratamiento antiarrítmico, no deben usarse disopiramida, procainamida y quinidina, ya que tienen el potencial de causar efectos prolongadores del intervalo QT que podrían agregarse a los de la iloperidona. De manera similar, resulta razonable esperar que las propiedades alfa-bloqueantes del bretilio se sumen a las de iloperidona y produzcan una hipotensión problemática. La hipotensión y el colapso circulatorio deben tratarse con medidas adecuadas como líquidos intravenosos o agentes simpaticomiméticos (no deben usarse epinefrina ni dopamina, dado que la estimulación beta puede empeorar la hipotensión en el escenario del bloqueo alfa inducido por iloperidona. En casos de síntomas extrapiramidales graves, debe administrarse medicación anticolinérgica. La supervisión médica estricta debe continuar hasta que el paciente se recupere. Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247, Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

PRESENTACIONES

IF-4283 2 comprimidos 2 mg: Envases conteniendo 15, 30, 60 y 90 comprimidos.

IF-4283 6 comprimidos 6 mg: Envases conteniendo 15, 30, 60 y 90 comprimidos.

IF-4283 12 comprimidos 12 mg: Envases conteniendo 15, 30, 60 y 90 comprimidos.

Fecha de última revisión:

"ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA"

INVESTI-FARMA S.A

GRACIELA B. SHINYASHIK
APODERADA

VIVIANA S. RIVAS
FARMACEUTICA Y BIOQUIMICA
DIRECTORA TECNICA



INVESTI

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
CONSERVAR EN LUGAR SECO A TEMPERATURA INFERIOR A 30°C**


MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N°:

Directora Técnica: Viviana Silvia Rivas – Farmacéutica y Bioquímica

Elaborado en José E. Rodo 6424 – C1440AKJ – Capital Federal y/o Alvaro Barros 1113 –
B1838CMC-Luis Guillón – Pcia. de Buenos Aires

LABORATORIO INVESTI FARMA S.A.
Lisandro de la Torre 2160 – Capital Federal
Información al consumidor ☎ 4346-9910


GRACIELA B. SHINYASHIKI
APODERADA

INVESTI-FARMA S.A.


VIVIANA S. RIVAS
FARMACÉUTICA - BIOQUÍMICA
DIRECTORA TÉCNICA



“2012 - Año de Homenaje al Dr. D. MANUEL BELGRANO”

Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos.*
A.N.M.A.T.

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente N°: 1-0047-0000-019044-10-4

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición N° 4978, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2.1, por LABORATORIO INVESTI FARMA SA, se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

S,

Nombre comercial: IF-4283 2.

Nombre/s genérico/s: ILOPERIDONA.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: JOSE RODO 6424, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES (LABORATORIO ROEMMERS SAICF).

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

↗



“2012 - Año de Homenaje al Dr. D. MANUEL BELGRANO”

Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos.*
A.N.M.A.T.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS.

Nombre Comercial: IF-4283 2.

Clasificación ATC: NO5A H04.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DE LA ESQUIZOFRENIA EN ADULTOS (DSM IV).

Concentración/es: 2.00 MG de ILOPERIDONA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: ILOPERIDONA 2.00 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 3.00 MG, CROSCARMELOSA SODICA 12.00 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA 70.00 MG, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 1.00 MG, OXIDO DE HIERRO AMARILLO 0.20 MG, LACTOSA ANHIDRA 111.80 MG.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/AL.

Presentación: 15, 30, 60 Y 90 COMPRIMIDOS.

Contenido por unidad de venta: 15, 30, 60 Y 90 COMPRIMIDOS.

Período de vida útil: 24 MESES.

Forma de conservación: CONSERVAR EN LUGAR SECO A TEMPERATURA AMBIENTE INFERIOR A 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.



“2012 - Año de Homenaje al Dr. D. MANUEL BELGRANO”

Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos.*
A.N.M.A.T.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS [2].

Nombre Comercial: IF-4283 6.

Clasificación ATC: NO5A H04 .

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DE LA ESQUIZOFRENIA EN ADULTOS (DSM IV).

Concentración/es: 6.00 MG de ILOPERIDONA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: ILOPERIDONA 6.00 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 3.00 MG, CROSCARMELOSA SODICA 12.00 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA 70.00 MG, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 1.00 MG, LACTOSA ANHIDRA 108.00 MG.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/AL.

Presentación: 15, 30, 60 Y 90 COMPRIMIDOS.

Contenido por unidad de venta: 15, 30, 60 Y 90 COMPRIMIDOS.

Período de vida útil: 24 MESES.

Forma de conservación: CONSERVAR EN AMBIENTE SECO A TEMPERATURA AMBIENTE INFERIOR A 30°C.

M



“2012 - Año de Homenaje al Dr. D. MANUEL BELGRANO”

Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos.*
A.N.M.A.T.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS [3].

Nombre Comercial: IF-4283 12.

Clasificación ATC: NO5A H04.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DE LA ESQUIZOFRENIA EN ADULTOS (DSM IV).

Concentración/es: 12.00 MG de ILOPERIDONA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: ILOPERIDONA 12.00 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 6.00 MG, CROSCARMELOSA SODICA 24.00 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA 140.00 MG, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 2.00 MG, LACTOSA ANHIDRA 216.00 MG.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/AL.

Presentación: 15, 30, 60 Y 90 COMPRIMIDOS.

Contenido por unidad de venta: 15, 30, 60 Y 90 COMPRIMIDOS.

Período de vida útil: 24 MESES.

Forma de conservación: CONSERVAR EN AMBIENTE SECO A TEMPERATURA AMBIENTE INFERIOR A 30°C.

0,

↙



"2012 - Año de Homenaje al Dr. D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos.*
A.N.M.A.T.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Se extiende a LABORATORIO INVESTI FARMA SA el Certificado N°
56828, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes
de **23 AGO 2012** de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir
de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°:

4978

Dr. Otto A. Orsinger
Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.