



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

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN N° **2855**

BUENOS AIRES, 18 MAY 2011

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-004777-12-7 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BAYER S.A. representante en Argentina de BAYER SCHERING PHARMA AG. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para el producto ILOMEDINE / ILOPROST, forma farmacéutica y concentración: CONCENTRADO PARA INFUSIÓN 0,100 mg/1 ml, autorizado por el Certificado N° 40.934.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 126 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y del Decreto N° 425/10.

9



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. *MAMEL BELGRANO*"

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

DISPOSICIÓN N° **2855**

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 77 a 91, 93 a 107, 109 a 123, desglosando de fojas 77 a 91, para la Especialidad Medicinal denominada ILOMEDINE / ILOPROST, forma farmacéutica y concentración: CONCENTRADO PARA INFUSIÓN 0,100 mg/1 ml, propiedad de la firma BAYER S.A. representante en Argentina de BAYER SCHERING PHARMA AG., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 40.934 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos y prospectos, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-004777-12-7

DISPOSICIÓN N°

nc

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



PROYECTO DE PROSPECTO

ILOMEDINE®

ILOPROST

Concentrado para infusión

Venta bajo receta

Industria Alemana

COMPOSICIÓN

1 ml de solución contiene:

Iloprost 0,100 mg

Excipientes: trometamina, etanol 96% (v/v), cloruro de sodio, ácido clorhídrico 1N, agua para uso inyectable c.s.

FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para infusión.

ACCION TERAPÉUTICA

Ilomedine® favorece la curación de ulceraciones de origen isquémico y alivia el dolor ocasionado por los trastornos circulatorios arteriales crónicos graves, y dado el caso contribuye a la conservación de las extremidades en pacientes con trastornos severos de la irrigación arterial periférica en los que no entran en consideración medidas de revascularización (especialmente en casos de amenaza de amputación).

INDICACIONES

Pacientes con enfermedad arterial periférica oclusiva severa, en particular, pacientes con riesgo de amputación en los cuales una cirugía o una angioplastia no están indicadas.

Pacientes con tromboangeítis obliterante (Enfermedad de Buerger) con isquemia crítica de las extremidades, en casos en los que la revascularización no está indicada.

Pacientes con fenómeno de Raynaud severo e incapacitante, que no respondan a otras medidas terapéuticas.

PLB_Ilomedine_CCDS10

BAYER S.A.
 B. IMPORTE 2832 - (B1605810) MUNRO
 SILVIA FABRIZIO
 AT OLLERAGA

BAYER S.A.
 RICARDO GUTIERREZ DE MUÑOZ (1605810) MUNRO
 VERÓNICA CASARO
 FARMACÉUTICA
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 MATRÍCULA PROFESIONAL Nº 13.119



PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

Código ATC: B01A C

Iloprost es un análogo sintético de la prostaciclina. Se han observado los siguientes efectos farmacológicos:

- Inhibición de la reacción de liberación agregación y adhesión plaquetaria.
- Dilatación de arteriolas y vénulas.

Incremento de la densidad capilar y reducción de la permeabilidad vascular aumentada causada por mediadores como serotonina e histamina en la microcirculación.

- Estimulación del potencial fibrinolítico endógeno.

Efectos antiinflamatorios tales como inhibición de la adhesión leucocitaria luego de lesión endotelial, inhibición de la acumulación de leucocitos en tejidos lesionados, y reducción de la liberación de Factor de Necrosis Tumoral.

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Distribución

Niveles plasmáticos estables se alcanzan a los 10-20 minutos de comenzar la infusión intravenosa y son directamente proporcionales a la tasa de infusión. Con tasa de infusión de 3 ng/kg/minuto se alcanzan niveles de 135 +/- 24 pg/ml. Los niveles plasmáticos de Iloprost caen muy rápidamente luego de finalizada la infusión a causa de su acelerada tasa de metabolismo.

El aclaramiento de Iloprost del plasma es de 20 +/- 5 ml/kg/minuto. La vida media de la fase de eliminación final plasmática es de 30 minutos como resultado de la caída de sus niveles a menos del 10% de los niveles de equilibrio a las 2 horas de finalizada la infusión.

Las interacciones con otras drogas a nivel de unión a proteínas plasmáticas son improbables dado que la mayor proporción de Iloprost se une a la albúmina plasmática (60%) y sólo se alcanzan muy bajas concentraciones de Iloprost. Efectos de la terapia con Iloprost sobre el metabolismo de otras drogas son extremadamente improbables dadas sus vías metabólicas y la baja dosis absoluta.

Metabolismo

El Iloprost se metaboliza principalmente por beta oxidación. No se elimina sustancia sin modificaciones.

El metabolito principal es el tetranor-Iloprost, el que se encuentra en orina, tanto

[Handwritten Signature]
PRYOR S.A.
 RIGANDU BUTIER 22 3152 (31005EHD) MUNRO
SILVIA FABRIZIO
 REPRESENTANTE

Página 2 de 16
PRYOR S.A.
 RIGANDU BUTIER 22 3152 (31005EHD) MUNRO
VERÓNICA CASARO
 FARMACEUTICA
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 MATRÍCULA PROFESIONAL N° 13.119



libre como conjugado en forma de 4 diastereoisómeros.

El tetranor-Iloprost es farmacológicamente inactivo. Estudios in vitro sugieren que el metabolismo pulmonar de iloprost es similar luego de la administración intravenosa o inhalatoria.

Eliminación

En sujetos con función hepática y renal normal, la eliminación del Iloprost después de la infusión intravenosa se caracteriza, en la mayoría de los casos, por un perfil de dos fases con semividas medias de 3 a 5 minutos y de 15 a 30 minutos. El aclaramiento total de Iloprost es de alrededor de 20 ml/kg/min lo cual indica una contribución extrahepática al metabolismo de Iloprost.

Se realizó un estudio de balance de masa utilizando ³H- Iloprost en sujetos sanos. Después de la infusión intravenosa, la recuperación de la radiactividad total es del 81 %, y las recuperaciones respectivas en la orina y las heces son del 68 % y 12 %. Los metabolitos se eliminan del plasma y con la orina en 2 fases para las que se han calculado semividas de alrededor de 2 y 5 horas (plasma) y 2 y 18 horas (orina).

Características de los pacientes

Disfunción renal:

En un estudio con infusión intravenosa de Iloprost, se ha demostrado que los pacientes con insuficiencia renal en etapa terminal en tratamiento intermitente con diálisis, tienen un aclaramiento significativamente menor (CL media = 5 ± 2 ml/minuto/kg) que aquella observada en pacientes con insuficiencia renal que no se someten a un tratamiento intermitente con diálisis (CL media = 18 ± 2 ml/minuto/kg).

Disfunción hepática:

Debido a que el Iloprost se metaboliza ampliamente en el hígado, los cambios en la función hepática influyen en los niveles plasmáticos del fármaco. En un estudio intravenoso, se obtuvieron resultados en relación con 8 pacientes que sufrían cirrosis hepática. Se estima que el aclaramiento medio de Iloprost es de 10 ml/minuto/kg.

Edad y sexo:

La edad y el sexo no tienen relevancia clínica para la farmacocinética del Iloprost.

PLB_Ilomedine_CCDS10


BAYER S.A.
RIGARDO GUTIERREZ 3652 (BARRIO) MONTE
SILVIA FABRIZIO
AFODERADA

Página 3 de 16
BAYER S.A.
RIGARDO GUTIERREZ 3652 (BARRIO) MONTE
VERÓNICA CASARO
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL Nº 13.119



POSOLOGÍA Y MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento con Ilomedine® debe realizarse, únicamente bajo un estricto monitoreo, en hospitales, clínicas o consultorios médicos que dispongan del equipo clínico adecuado.

En mujeres, antes de iniciar el tratamiento, debe descartarse la presencia de embarazo.

Ilomedine® se administra luego de una dilución que se encuentra detallada en "Instrucciones de uso/ manejo". El tratamiento con Ilomedine® se realiza en forma de infusión intravenosa a través de una vena periférica o de un catéter venoso central. La dosis se ajusta según la tolerancia individual dentro del rango de 0,5 - 2,0 ng/kg de peso corporal/minuto durante 6 horas al día.

La solución para infusión debe ser preparada en el momento para asegurar la esterilidad.

El contenido de la ampolla y el diluyente deben ser mezclados rigurosamente. La presión arterial y frecuencia cardiaca deben medirse al inicio de la infusión y después de cada aumento de dosis.

Durante los primeros 2 o 3 días, se establece la dosis individual tolerada. Con este propósito, el tratamiento debe comenzar con una velocidad de infusión de 0,5 ng/kg/min por 30 minutos, pudiéndose incrementar la dosis cada 30 minutos, de ng/kg/min hasta 2 ng/kg/min.

La velocidad de infusión exacta debe ser calculada en base al peso corporal para llevar a cabo una infusión en el rango de 0,5 a 2,0 ng/kg/min (ver tablas a continuación para su uso con bomba de infusión o para su uso con bomba de jeringa).

Dependiendo de la aparición de efectos adversos tales como cefaleas y náuseas o descenso no deseado de la presión arterial, la velocidad de infusión se reducirá hasta encontrar la dosis tolerable. Si aparecieran efectos secundarios severos, se interrumpirá la infusión.

El tratamiento se continuará luego, generalmente durante 4 semanas, a la dosis tolerable establecida durante los 2 - 3 primeros días.

Administración mediante bomba de infusión: velocidad de infusión [ml/hora] para diferentes dosis

Una vez lista la solución, se infunde por vía intravenosa por medio de una bomba de infusión (por ejemplo, Infusomat para su uso con la bomba de perfusión, ver

PLB_Ilomedine_CCDS10

[Handwritten Signature]
LEJUNA S.A.
 CUBA No. 3032 (81605810) Munro
SILVIA FABRIZIO
 APOCRIPTADA

[Handwritten Signature]
 Página 4 de 16
RICARDO GUTIERREZ C. 3352 (81565585) MUNRO
VERÓNICA CASARO
 FARMACÉUTICA
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 MATRÍCULA PROFESIONAL Nº 13.119



"Instrucciones de uso / manipulación".

En el caso de la administración de Ilomedin concentración de 0,2 µg/ ml, la velocidad de infusión requerida se determina de acuerdo al esquema que se ha explicado a efecto de una dosis dentro del rango de 0,5 a 2,0 ng/ kg/ min.

La siguiente tabla puede ser utilizada para calcular la velocidad de infusión correspondiente al peso individual de cada paciente y la dosis a infundir. Se debe interpolar el peso actual del paciente y, a continuación establecer la velocidad de infusión a la dosis mg/ kg/min correspondiente.®). Para obtener instrucciones para la dilución.

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

Administración mediante bomba de jeringa: velocidad de infusión [ml/hora] para diferentes dosis

Una bomba de jeringa con una jeringa de 50 ml (por ejemplo, el Perfusor ®) también puede ser utilizada. Para las instrucciones de dilución para su uso con bomba de jeringa ver "Instrucciones de uso / manipulación".

En el caso de un Ilomedin concentración de 2 µg / ml, la velocidad de infusión requerida se determinará de acuerdo con el esquema previamente explicado para llevar a cabo una dosis dentro del rango de 0,5 a 2,0ng / kg / min.

La siguiente tabla puede ser usada para calcular la velocidad de infusión correspondiente al peso individual de cada paciente y la dosis a infundir. Se debe interpolar el peso actual del paciente y, a continuación establecer la velocidad de infusión a la dosis mg/ kg/min correspondiente.

BAYER S.A.
R. GUTIERREZ GONZALEZ (B4665474) MUNRO
VERONICA CASARO
FARMACÉUTICA
ASOCIADA



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

La duración del tratamiento es de hasta 4 semanas. Periodos de tratamientos más cortos (3 o 5 días) suelen ser suficientes en el fenómeno de Raynaud para lograr una mejora durante varias semanas.

No se recomienda la infusión continua durante varios días debido a la posibilidad de desarrollar taquifilaxia sobre los efectos plaquetarios y la posibilidad de hiperagregabilidad plaquetaria de rebote al final del tratamiento, aunque no se han reportado, complicaciones clínicas asociadas a estos fenómenos.

Pacientes con insuficiencia renal o hepática

Hay que tener en cuenta que, en pacientes con insuficiencia renal que requieren diálisis y en pacientes con cirrosis hepática, la eliminación de Iloprost está reducida. En estos pacientes, es necesario una reducción de la dosis (por ejemplo, la mitad de la dosis recomendada).

Instrucciones de uso/ manejo

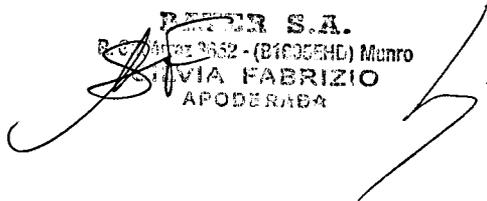
Ilomedin® solo debe usarse después de diluirse.

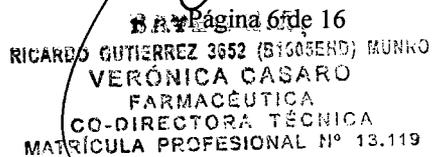
Debido a la posibilidad de interacciones, no debe agregarse ningún otro fármaco a la solución para infusión lista para usar.

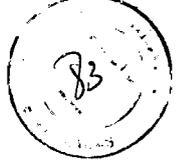
La solución para infusión lista para usar debe ser preparada cada día en el momento, a fin de garantizar la esterilidad.

➤ Instrucciones para la disolución

PLB_Ilomedine_CCDS10


 FARMACIA S.A.
 R.C. No. 3652 - (B10058D) Muro
 SILVIA FABRIZIO
 APODERADA


 B.A. Pagina 6 de 16
 RICARDO GUTIERREZ 3652 (B10058D) MURRO
 VERÓNICA CASARO
 FARMACÉUTICA
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 MATRÍCULA PROFESIONAL N° 13.119



El contenido de la ampolla y el diluyente deben mezclarse minuciosamente.

Dilución de Ilomedin para uso con una bomba de infusión:

Para este propósito, el contenido de una ampolla de 1 ml de Ilomedin (es decir, 100 µg) se diluye en 500 ml de una solución salina fisiológica estéril o en una solución de glucosa al 5 %, el contenido de una ampolla de 0.5 ml de Ilomedin (es decir, 50 µg) se diluye en 250 ml de una solución salina fisiológica estéril o en una solución de glucosa al 5 %.

Dilución de Ilomedin para uso con una bomba de jeringa:

En este caso, el contenido de una ampolla de Ilomedin de 1 ml (es decir, 100 µg) se diluye en 50 ml de una solución salina fisiológica estéril o en una solución de glucosa al 5 %, el contenido de una ampolla de Ilomedin de 0.5 ml (es decir, 50 µg) se diluye en 25 ml de una solución salina fisiológica estéril o en una solución de glucosa al 5 %.

CONTRAINDICACIONES

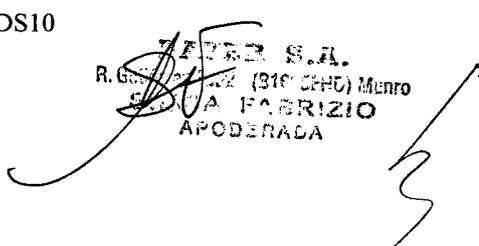
- Embarazo y lactancia,
 - Situaciones en las que, como consecuencia del efecto de Ilomedine® sobre las plaquetas, pueda aumentar el riesgo de hemorragias (p. ej. úlcera péptica activa, trauma, hemorragia intracraneal),
 - Enfermedad coronaria severa o angina inestable,
 - Antecedentes de infarto de miocardio en los últimos seis meses,
 - Insuficiencia cardíaca aguda o crónica (NYHA II-IV),
 - Arritmias severas,
 - Sospecha de congestión pulmonar,
- Hipersensibilidad al Iloprost o a alguno de los excipientes.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

El perfil general de seguridad Ilomedin se basa en datos de la vigilancia post-comercialización y en datos en conjunto de ensayos clínicos. La incidencia bruta se basa en la base de datos acumulada de 3.325 pacientes que recibieron Iloprost, ya sea en ensayos clínicos controlados o no controlados o en un

PLB_Ilomedine_CCDS10


 ZAFER S.A.
 R. GONZALEZ (310 0980) Munro
 SOFIA FABRIZIO
 APODERADA

Página 7 de 16
 ZAFER S.A.
 RICARDO GUTIERREZ (31607540) MUNRO
 VERÓNICA CASARO
 FARMACÉUTICA
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 MATRÍCULA PROFESIONAL N° 13.119



programa de uso compasivo de pacientes generalmente ancianos y con múltiples comorbilidades con enfermedad arterial periférica oclusiva (EAPO) en estadios avanzados III y IV y pacientes con tromboangeítis obliterante (TAO), para más detalles ver la tabla 1.

Las reacciones adversas de la droga observadas con mayor frecuencia ($\geq 10\%$) en pacientes tratados con Iloprost en los ensayos clínicos son: dolor de cabeza, enrojecimiento facial, náuseas, vómitos e hiperhidrosis. Es probable que estas reacciones se produzcan durante la titulación de la dosis al inicio del tratamiento para determinar la mejor dosis tolerable para cada paciente. Sin embargo, todos estos efectos secundarios suelen desaparecer rápidamente con la reducción de la dosis.

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

Otro grupo de efectos secundarios está relacionado con las reacciones locales en el sitio de infusión. Por ejemplo, enrojecimiento y dolor en el sitio de infusión, vasodilatación cutánea que puede dar lugar a un eritema sobre la vena de infusión.

Lista tabulada de efectos adversos

Las reacciones adversas observadas con Ilomedin están representados en la tabla que se detalla a continuación. Se clasifican de acuerdo a la clasificación de órganos del sistema (MedDRA versión 14.1). El término MedDRA más adecuado se utiliza para describir una determinada reacción, sus sinónimos y trastornos relacionados.

Las reacciones adversas a los medicamentos de los ensayos clínicos se clasifican de acuerdo a sus frecuencias. Los grupos de frecuencia se definen de acuerdo con el siguiente criterio: muy frecuentes $\geq 1 / 10$, frecuentes $\geq 1 / 100$ y $< 1 / 10$, poco frecuentes $\geq 1 / 1,000$ y $< 1 / 100$ y raras $\geq 1 / 10,000$ y $< 1 / 1,000$

Tabla 1: Reacciones adversas reportadas en estudios clínicos o durante la post comercialización en pacientes tratados con Ilomedin®.

Clasificación de Órganos y Sistemas (MedDRA)	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
----------------------------------------------	----------------	------------	-----------------	-------

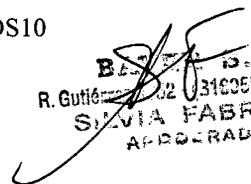
PLB_Ilomedine_CCDS10

[Handwritten Signature]
FAVRE S.A.
 R. Gutiérrez 2032 (B1635HC) Munro
 SILVIA FABRIZIO
 APODERADA

Página 8 de 16
FAVRE S.A.
 RICARDO GUTIERREZ JACO (2160580) MUNRO
 VERÓNICA CASARO
 FARMACÉUTICA
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 MATRÍCULA PROFESIONAL Nº 13.119



Trastornos en la sangre y el sistema linfático			Trombocitopenia	
Trastornos en el sistema inmune			Hipersensibilidad	
Trastornos en el metabolismo y nutrición		Disminución del apetito		
Trastornos psiquiátricos		Apatía, Estado de confusional.	Ansiedad Depresión Alucinaciones	
Trastornos en el sistema nervioso	Dolor de cabeza	Mareos, vértigo, parestesia, sensación de palpitaciones, hiperestesia, sensación de ardor, inquietud, agitación, sedación, adormecimiento.	Convulsión*, síncope, temblores, migraña.	
Trastornos oculares			Visión borrosa, irritación ocular, dolor ocular.	
Trastornos en los oídos y laberinto				Trastorno vestibular
Trastornos cardíacos		Taquicardia*, bradicardia, angina de pecho*.	Infarto de miocardio*, insuficiencia cardíaca*, arritmia, extrasístoles.	
Trastornos	Rubor	Hipotensión*,	Accidente	


BAYER S.A.
 R. Gutiérrez (21000580) Munro
SILVIA FABRIZIO
 APODERADA



vasculares		Aumento de la presión arterial.	cerebrovascular*, isquemia cerebral, embolia pulmonar*, trombosis venosa profunda.	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea*	Asma*, edema pulmonar*.	Tos
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, vómitos	Diarrea, molestia abdominal, dolor abdominal.	Diarrea hemorrágica, hemorragia rectal, dispepsia, tenesmo rectal, constipación, eructos, disfasia, boca seca, disgeusia.	Proctitis
Trastornos hepatobiliares			Ictericia	
Trastornos en la piel y tejido subcutáneo	Hiperhidrosis		Prurito	
Trastornos musculoesqueléticos y en el tejido conectivo		Dolor en la mandíbula, trismo, mialgia, artralgia.	Tetania, espasmos musculares, hipertonía.	
Trastornos renales y urinarios			Dolor renal, tenesmo vesical, anormalidad urinaria, disuria, trastorno del tracto urinario.	



Trastornos generales y en el sitio de administración		Dolor, pirexia, aumento de la temperatura corporal, sensación de calor, astenia, malestar, escalofríos, agotamiento, cansancio, sed, reacciones en el lugar de infusión (eritema en el lugar de infusión, dolor en el lugar de infusión, flebitis en el lugar de infusión)		
-------------------------------------------------------------	--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--

* Se han informado casos con riesgo de vida y/o casos mortales.

Es posible que lloprost cause angina de pecho, especialmente en pacientes con enfermedad de las arterias coronarias.

El riesgo de hemorragia aumenta en los pacientes cuando se administran en forma concomitante inhibidores de la agregación plaquetaria, heparina o anticoagulantes del tipo cumarínicos.

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

lloprost puede incrementar la actividad antihipertensiva de los bloqueantes de los receptores β , antagonistas de calcio, vasodilatadores y los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

En caso de producirse un brusco descenso de la presión arterial, la misma puede ser corregida reduciendo la dosis de lloprost.

Debido a que lloprost es un inhibidor de la actividad plaquetaria, su uso con anticoagulantes (tales como heparina y cumarínicos), u otros inhibidores de la agregación plaquetaria (tales como ácido acetilsalicílico, drogas antiinflamatorias no esteroides, inhibidores de la fosfodiesterasa y nitrovasodilatadores) pueden aumentar el riesgo de sangrado. En caso de aparecer dicho sangrado, se debe suspender la administración de lloprost.

PLB_Ilomediate_CCDS10

KAYE S.A.
R. Gutiérrez (B1905END) Munro
STAVIA FABRIZIO
APODERADA

BAYEN S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652 (B1675END) MUNDO
VERÓNICA CASAR Página 11 de 16
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA PROFESIONAL Nº 13.119



La administración concomitante previa de 300 mg/ diarios de ácido acetilsalicílico, durante 8 días, no ha tenido impacto en la farmacocinética de Iloprost.

Los resultados de los estudios en humanos muestran que las infusiones de Iloprost no afectan en farmacocinética de dosis orales múltiples de digoxina en pacientes, como tampoco afectan la farmacocinética de t_{PA} cuando se administra concomitantemente.

Aunque no se han realizado estudios clínicos, en investigaciones "in vitro" la inhibición potencial de Iloprost sobre la actividad de las enzimas del citocromo P-450 revelaron que no se debe esperar una inhibición relevante del metabolismo del fármaco a través de estas enzimas.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO

Advertencias

La cirugía no debe ser retrasada en pacientes que requieren amputación urgente (por ejemplo, en la gangrena infectada).

Los pacientes deben ser firmemente advertidos sobre la necesidad de suspender el hábito de fumar.

La eliminación de Iloprost está reducida en pacientes con disfunción hepática y en pacientes con insuficiencia renal que requieren diálisis (ver "Posología y método de administración" y "Propiedades farmacocinéticas").

En pacientes con presión arterial baja, deben emplearse los cuidados necesarios para evitar una mayor hipotensión y los pacientes con enfermedad cardiaca significativa deben ser estrechamente vigilados.

La posibilidad de hipotensión ortostática debe ser tenida en cuenta principalmente si el paciente se incorpora luego de finalizar la administración de la medicación.

Para los pacientes con un evento cerebrovascular (por ejemplo, ataque isquémico transitorio, stroke), dentro de los 3 últimos meses una cuidadosa evaluación del beneficio-riesgo debe llevarse a cabo (ver "Contraindicaciones": riesgo de hemorragia, hemorragia intracraneal, por ejemplo).

Precauciones

Actualmente, se encuentran disponibles sólo informes esporádicos de su uso en niños y adolescentes.

La extravasación de la solución de Ilomedine® durante la administración puede

PLB_Ilomedine_CCDS10

B... S.A.
R. GUTIÉRREZ (31005840) Munro
CALLE PASADIZO

Página 12 de 16
RICARDO GUTIÉRREZ (31005840) MUNDO
VERÓNICA CASARO
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL Nº 13.119



producir alteraciones locales en la zona de inyección. Debe evitarse la ingestión y el contacto con las mucosas.

Ilomedine® puede provocar, en contacto con la piel, un eritema indoloro de larga duración. Por ello hay que tomar las medidas precautorias adecuadas a fin de evitar el contacto con la piel. Si, a pesar de ello, Ilomedine® pasa a la piel, la zona afectada ha de lavarse con abundante cantidad de agua o de solución salina fisiológica.

Embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos adecuados para el uso de Iloprost en mujeres embarazadas. Estudios preclínicos muestran evidencia de fetotoxicidad en ratas, pero no en conejos ni monos (ver "Datos de seguridad preclínica").

El riesgo potencial del uso terapéutico de Iloprost en embarazadas es desconocido, mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento.

Lactancia

No se sabe si Iloprost pasa a la leche materna humana. Dado que en ratas, niveles extremadamente bajos Iloprost pasan a la leche. Iloprost no debe administrarse a madres lactantes.

Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos no han revelado ningún riesgo especial para el ser humano en base a los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad y potencial de carcinogenicidad. Los efectos preclínicos se observaron solo a exposiciones que se consideran suficientemente en exceso de la exposición máxima en seres humanos, indicando poca relevancia para el uso clínico.

- Toxicidad sistémica

En estudios de toxicidad aguda, dosis únicas intravenosas y orales de Iloprost causaron graves síntomas de intoxicación o muerte (IV) en dosis de alrededor de dos órdenes de magnitud sobre la dosis intravenosa terapéutica. Teniendo en cuenta la potencia farmacológica alta del Iloprost y las dosis



absolutas requeridas para propósitos terapéuticos, los resultados obtenidos en estudios de toxicidad agudos no indican un riesgo de efectos adversos agudos en seres humanos. Tal como se esperaba de una prostaciclina, el Iloprost produjo efectos hemodinámicos (vasodilatación, enrojecimiento de la piel, hipotensión, inhibición de la función plaquetaria, distress respiratorio) y signos generales de intoxicación, como apatía, alteraciones de la marcha y cambios posturales. En estudios de toxicidad sistémica con infusiones i.v. repetidas (continuas), ocurrió una pequeña reducción de la presión arterial en dosis mayores de 14 ng/kg/min y aparecieron efectos no deseados graves (hipotensión, alteración de la función respiratoria) solo después de dosis extremadamente altas. La infusión i.v./ subcutánea continua de Iloprost durante un máximo de 26 semanas en roedores y no roedores a niveles de dosis que excedían la exposición sistémica terapéutica en seres humanos entre 14 y 47 veces (en función de los niveles plasmáticos) no causó toxicidad en los órganos. Solo se observaron efectos farmacológicos esperados, como hipotensión, enrojecimiento de la piel, disnea, aumento de la motilidad intestinal.

- Potencial genotóxico, tumorigenicidad

Estudios in vitro e in vivo de efectos genotóxicos no han producido ninguna evidencia de potencial mutagénico.

No se observó potencial tumorigénico del Iloprost en estudios de tumorigenicidad en ratas y ratones.

- Toxicología en la reproducción

En estudios de embriotoxicidad y fetotoxicidad en ratas, la administración intravenosa continua de Iloprost causó anomalías en falanges únicas de las patas delanteras en algunos fetos/cachorros sin dependencia de la dosis. No se considera que estas alteraciones sean verdaderos efectos teratogénicos, si no que es muy probable que se relacionen con un retraso en el crecimiento inducido por el Iloprost en la organogénesis tardía, debido a alteraciones hemodinámicas en la unidad fetoplacentaria. Se puede asumir que este retraso en el crecimiento es, por lo general, reversible durante el desarrollo posnatal. En estudios de embriotoxicidad comparables en conejos y monos no se observó ninguna anomalía en los dedos ni ninguna otra anomalía estructural macroscópica, incluso después de niveles de dosis considerablemente más altos

que excedían varias veces la dosis para seres humanos.

Se observó una transferencia de niveles extremadamente bajos de Iloprost a la leche en ratas.

SOBREDOSIFICACIÓN

- Síntomas

Pueden esperarse reacciones hipotensivas, como también dolor de cabeza, rubor, náuseas, vómitos y diarrea. Aumento de la presión arterial, bradicardia o taquicardia, y dolor en los miembros o en la espalda también pueden ser posibles.

- Terapia

No se conoce ningún antídoto específico.

Se recomiendan la interrupción de la administración de Iloprost, el monitoreo y medidas sintomáticas.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez TE: (011) 4962-6666/2247.

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

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

PRESENTACIÓN

Envases conteniendo: 1, 5, 10, 15 y 30 ampollas de 1 ml.

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

Elaborado por:

SCHERING AG - Alemania

Importado por:

Bayer S.A. Ricardo Gutiérrez 3652, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: José Luis Role, Farmacéutico.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 40.934

PLB_Ilomediate_CCDs10

BAYER S.A.
R. GUTIÉRREZ 3652 (B1605EHD) Munro
SOLJA FABRIZIO
APODERADA

Página 15 de 16
RICARDO GUTIÉRREZ 3652 (B1605EHD) MUNRO
VERÓNICA CASARO
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA PROFESIONAL N° 13.119