

INFORME TÉCNICO PARA LA EVALUACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS

1. SOLICITUD DEL FÁRMACO

Principio activo solicitado

Nombre: **ILOPROST TROMETAMOL**

Forma farmacéutica solicitada

Solución para inhalación por nebulización.

Identificación del fármaco

Nombre comercial: Ventavis®

Fabricante: Schering España

Presentaciones:

presentaciones	vía	C.N.
Ventavis ® (10 mcg/ml 30 amp 2 ml solución inhal)	inh.	7797104

Indicación para la que se solicita

Hipertensión pulmonar

Fecha de elaboración del informe

Marzo 2005

2. INTRODUCCIÓN FARMACOLÓGICA Y CLÍNICA

– Breve descripción sobre el grupo farmacológico, mecanismo de acción, dosis y farmacocinética

Grupo terapéutico: B01AC antiagregantes plaquetarios (excluida heparina)

Descripción farmacológica: (1)

Iloprost es un análogo sintético de la prostaciclina que produce los siguientes efectos in vitro:

- Inhibición de la agregación, adhesión y liberación plaquetarias.
- Dilatación de arteriolas y vénulas.
- Aumento de la densidad capilar y disminución de la permeabilidad capilar aumentada en la microcirculación provocada por mediadores tales como serotonina o histamina.
- Estimulación del potencial fibrinolítico endógeno.

Los efectos farmacológicos tras la inhalación de iloprost son:

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

No se dispone de datos de ensayos clínicos en los que se haya comparado directamente en observaciones intrapaciente la respuesta hemodinámica aguda tras la administración intravenosa e inhalada de iloprost. La hemodinámica observada sugiere una respuesta aguda con un efecto preferente del tratamiento inhalado sobre los vasos pulmonares. El efecto vasodilatador pulmonar de cada inhalación se estabiliza en una o dos horas. El valor predictivo de estos datos hemodinámicos agudos se considera limitado, ya que la respuesta aguda no se correlaciona en todos los casos con un efecto beneficioso a largo plazo del tratamiento con iloprost inhalado.

Farmacocinética: (1,2)

La concentración plasmática máxima (100-200 pg/ml) de iloprost se observa al finalizar la sesión de inhalación (dosis de iloprost en la boquilla: 5 microgramos). Entre 30 minutos y una hora tras el fin de la inhalación, no se detecta iloprost en el compartimento central (< 25 pg/ml).

No se han realizado estudios de distribución, metabolismo y eliminación de iloprost por vía inhalatoria. Tras la infusión intravenosa, el volumen de distribución aparente en estado de equilibrio fue de 0,6-0,8 l/kg en personas sanas. Iloprost se une a las proteínas plasmáticas en un 60%, independientemente de la concentración y se metaboliza principalmente por betaoxidación de la cadena lateral carboxílica dando metabolitos inactivos. Estudios in vitro sugieren que el metabolismo de iloprost en los pulmones es similar tras la administración intravenosa y la inhalación.

En personas con funciones renal y hepática normales, tras infusión IV, se ha visto que iloprost tiene un perfil de distribución bifásico con semividas de eliminación de 3-5 min y de 15-30 min. Los metabolitos se eliminan del plasma y de la orina en dos fases, no recuperándose fármaco activo en orina. De la dosis IV inicial se elimina, tras metabolización, el 68% en orina y el 12% en heces. El aclaramiento disminuye 2-4 veces en pacientes con insuficiencia renal grave y en cirrosis hepática.

La edad y el sexo carecen de importancia en la farmacocinética de iloprost.

Posología:

Inhalatoria mediante nebulización.

Adultos (Dosis por sesión de inhalación): La dosis recomendada es de 2,5-5 microgramos de iloprost inhalado (administrado por la boquilla del nebulizador) en función de las necesidades y la tolerabilidad individuales.

Se ha demostrado que dos sistemas nebulizadores por aire comprimido HaloLite y Prodose son adecuados para la administración de Ventavis®. En cada sesión de inhalación se transferirá el contenido de una ampolla de 2 ml de Ventavis® al interior de la cámara de medicación del nebulizador inmediatamente antes de su uso. HaloLite y Prodose son sistemas dosimétricos. Se detienen automáticamente después de aplicar la dosis preestablecida. El tiempo de inhalación depende del patrón respiratorio del paciente.

Dispositivo	Dosis de iloprost en la boquilla	Tiempo de inhalación en la boquilla (frecuencia de 15 respiraciones por minuto)
Halolite	2.5 mcg	4 a 5 minutos
	5 mcg	8 a 10 minutos
Prodose	2.5 mcg	4 a 5 minutos
	5 mcg	8 a 10 minutos

No se han establecido la eficacia y la tolerabilidad del iloprost inhalado cuando se administra con otros sistemas de nebulización que tienen características de nebulización de la solución de iloprost diferentes.

* Dosis diaria: La dosis por sesión de inhalación debe administrarse de 6 a 9 veces al día, en función de las necesidades y la tolerabilidad individuales.

* Duración del tratamiento: depende del estado clínico y se deja al criterio del médico. Si el paciente empeora con este tratamiento, debe considerarse la administración de prostaciclina intravenosa.

Pacientes con **insuficiencia hepática**: la eliminación de iloprost está reducida. Al principio deben administrarse dosis de 2.5 mcg con intervalos de dosificación de al menos 3h (máx. 6 dosis/día), posteriormente puede acortarse el intervalo según la tolerabilidad del paciente. No es probable que se produzca una acumulación posterior del tratamiento tras varios días de tratamiento, debido a la pausa nocturna en la administración.

Pacientes con **insuficiencia renal**: no es necesario ajustar la dosis en pacientes con un aclaramiento de creatinina > 30 ml/min. No se estudió en los ensayos clínicos a pacientes con aclaramiento de creatinina ≤ 30 ml/min.

No se dispone de experiencia en niños y adolescentes.

– Definición de los objetivos de tratamiento y variables de evaluación de respuesta empleadas en la investigación clínica

Aspectos clínicos:

La hipertensión pulmonar primaria es una enfermedad rara, fatal y con una supervivencia media de 2,8 años a partir del diagnóstico si no se trata adecuadamente. Se caracteriza por vasoconstricción, hipertrofia de la media y la íntima arteriales y trombosis “in situ”. El tratamiento habitual incluye anticoagulantes y diuréticos, junto con vasodilatadores. (3,4)

Indicaciones:

Ventavis® está indicado para el tratamiento de la hipertensión pulmonar primaria, clase funcional III de la New York Heart Association (NYHA), para mejorar los síntomas y la capacidad para realizar ejercicios físicos. (1)

La autorización de comercialización de Ventavis® por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) se hizo bajo condiciones especiales. El iloprost inhalado es considerado como un medicamento huérfano europeo. (8)

Contraindicaciones: (1)

Ventavis® está contraindicado cuando existe:

- Hipersensibilidad al iloprost o a alguno de los excipientes.
- Patologías en las que iloprost puede aumentar riesgo de hemorragias (ej. úlcera péptica activa, traumatismo, hemorragia intracraneal)
- Cardiopatía coronaria grave o angina inestable; infarto de miocardio en los 6 meses previos, insuficiencia cardiaca descompensada sin supervisión médica estricta; arritmias graves; episodios cerebrovasculares (ej. accidente isquémico transitorio, ictus) en los 3 meses anteriores.
- Hipertensión pulmonar debida a enfermedad venoclusiva.
- Valvulopatías congénitas o adquiridas con alteraciones clínicamente significativas de la función miocárdica no relacionadas con la hipertensión pulmonar.
- Embarazo, lactancia.

Advertencias y precauciones especiales de empleo: (1,2)

No se recomienda el uso de Ventavis® en pacientes con hipertensión pulmonar inestable, con insuficiencia cardiaca derecha avanzada. No se ha establecido el efecto beneficioso de iloprost inhalado en pacientes con bronquitis pulmonar crónica y asma grave. Debe vigilarse estrechamente a los pacientes con infecciones pulmonares agudas.

Hay que tener precaución en pacientes con presión arterial sistólica baja y no debe administrarse Ventavis® a pacientes con presión arterial sistólica < 85 mm Hg.

Interrumpir el tratamiento si aparece edema pulmonar. No se descarta que aparezca efecto rebote cuando se interrumpe el tratamiento con iloprost inhalado, por lo que debe vigilarse a los pacientes y considerar un tratamiento alternativo en los pacientes críticos.

Estudios con iloprost oral en perros durante un año mostraron glucemias en ayunas ligeramente elevadas; no puede descartarse este efecto en tratamientos prolongados con Ventavis®.

La solución para inhalación no debe entrar en contacto con la piel y los ojos, evitándose su ingestión oral.

– Tratamiento estándar actual y modificación del mismo con el nuevo medicamento

Diferentes fármacos que producen vasodilatación pulmonar selectiva se emplean en la evaluación y tratamiento de la hipertensión pulmonar primaria. Algunos de estos vasodilatadores se administran por vía sistémica y otros, localmente en forma de aerosol o gas. (4) El tratamiento con prostaciclina intravenosa en infusión continua ha sido hasta hace poco la terapia estándar para esta patología, aunque presenta ciertos inconvenientes, tales como infecciones de la vía, taquifilaxia y efecto sistémico, manifestado como dolor e hipotensión, debido a su falta de selectividad por el pulmón. La administración por vía inhalatoria de iloprost, un análogo de prostaciclina (epoprostenol) con mayor estabilidad, ha mostrado unos efectos hemodinámicos similares a los de prostaciclina y mejoras en la capacidad funcional y eficiencia en la ventilación pulmonar.

Sin embargo su efecto hemodinámico dura solamente entre 20-60 min tras la inhalación, requiriendo administraciones frecuentes. (3,4) Otros tratamientos empleados son el óxido nítrico inhalado, el sildenafil oral y el bosentán oral.

3. EFICACIA CLÍNICA

Evaluación de la eficacia:

El valor de los estudios publicados sobre hipertensión pulmonar es limitado debido a distintos factores relacionados con las intervenciones evaluadas y con la patología misma. La baja incidencia de la hipertensión pulmonar restringe el número de pacientes que pueden participar en los mismos, con lo que el poder estadístico para obtener resultados significativos disminuye y se obtienen intervalos de confianza muy amplios. (5)

Hasta la fecha no hay datos disponibles sobre el efecto de iloprost en la supervivencia a largo plazo de los pacientes con hipertensión pulmonar. (5)

En un estudio multicéntrico, controlado con placebo que incluyó 203 pacientes con hipertensión pulmonar de clase III ó IV de la New York Heart Association (NYHA) se comparó iloprost con placebo. Iloprost se administró a dosis de 2,5 ó 5 mcg entre 6 y 9 veces al día (dosis media diaria de 30 mcg). El punto final primario era un aumento de al menos el 10% en la distancia recorrida caminando en 6 minutos y una mejora en la clase funcional de la NYHA al cabo de las 12 semanas del estudio sin deterioro clínico. Al final del estudio, el 16,8% de los pacientes del grupo del iloprost alcanzaron el punto final primario combinado, frente al 4,9% del grupo placebo. Considerando sólo el aumento del 10% o superior en la distancia caminada en 6 minutos, la diferencia no fue significativa, aunque una mayor proporción de pacientes del grupo placebo experimentaron una disminución de la distancia recorrida o no terminaron el estudio. El cambio absoluto en la distancia caminada en 6 minutos fue significativamente mayor con iloprost en 36,4 m. Los valores hemodinámicos al cabo de 12 semanas mejoraron de un modo significativo en el grupo de iloprost evaluados después (pero no antes) de la inhalación y fueron significativamente peores con placebo. Otros beneficios destacables del tratamiento con iloprost fueron la mejora de la clase funcional NYHA, la disnea y la calidad de vida. Los autores señalan que el mayor beneficio de iloprost inhalado se dio en pacientes con hipertensión pulmonar primaria y fue similar a los resultados observados con la infusión continua de eproporostenol y bosentán oral. Este estudio fue patrocinado por la compañía fabricante. (5,6,7,8)

En otro estudio abierto, randomizado, multicéntrico, se comparó la adición de iloprost inhalado al tratamiento convencional frente al tratamiento convencional sólo (excluyendo las prostaciclina y los antagonistas de endotelinas. Un total de 63 pacientes con hipertensión pulmonar primaria o secundaria NYHA clases II, III y IV recibieron tratamiento durante 3 meses y 52 (82,5%) continuaron con iloprost durante 24 meses en una prolongación del estudio. Aunque el estudio se diseñó para evaluar la seguridad, el punto final primario de eficacia fue la mejora en al menos una clase NYHA y un mínimo de un 10% de aumento en la distancia caminada en 6 minutos. Al cabo de 3 meses, un número significativamente mayor de pacientes en el grupo de iloprost alcanzaron el punto final primario, sin embargo, cuando se analizaron por separado los componentes del punto final, iloprost no mejoró significativamente la clase de la NYHA ni la distancia recorrida en 6 minutos. (5,9)

En otro estudio pequeño (n=16), abierto y no controlado con placebo se investigó el efecto de iloprost inhalado en la respuesta hemodinámica al ejercicio en pacientes con hipertensión pulmonar primaria o secundaria. La reducción en la presión arterial pulmonar y en la resistencia vascular pulmonar inducida por iloprost fue significativamente mayor durante el ejercicio comparado con el reposo. (5,10)

Un estudio observacional, prospectivo, relativamente reciente estudió la respuesta hemodinámica a sildenafil, óxido nítrico inhalado (iNO) e iloprost aerosol en 10 pacientes con hipertensión pulmonar primaria (clases II, III y IV) durante cateterización cardiaca derecha. Se administró iNO a una dosis de 40 ppm (medidos en la espiración) observándose el efecto máximo a los 5 minutos de la inhalación. Iloprost se administró nebulizado mediante el dispositivo Ilo-Neb a dosis comprendidas entre 5 y 20 mcg. Sildenafil se administró por vía oral: dosis inicial de 50 mg seguida de 50 mg a los 30 min. A las dosis comparadas, iloprost aerosol fue el vasodilatador pulmonar más potente y tuvo un efecto positivo en la oxigenación. Se han postulado como posibles mecanismos una distribución preferencial del iloprost por las áreas pulmonares bien ventiladas y una relación ventilación-perfusión más homogénea. Este estudio corrobora el dato ya conocido de que la vasodilatación pulmonar es más prolongada con iloprost inhalado, terminando el efecto a los 20-60 minutos de finalizar la nebulización. Los autores concluyen que los distintos efectos hemodinámicos de iNO y sildenafil comparados con iloprost aerosol concuerdan con el concepto de que estas sustancias activan diferentes sistemas reguladores del tono vascular, por lo que su combinación podría ser beneficiosa en el tratamiento de la hipertensión pulmonar. (11)

Opitz et al compararon la respuesta vasodilatadora en 21 pacientes con hipertensión pulmonar primaria a los que se les administró prostaciclina o iloprost tanto intravenosos como inhalados. Los autores observaron un efecto vasodilatador pulmonar igualmente significativo entre prostaciclina IV e iloprost inhalado, aunque con diferencias en los perfiles hemodinámicos. En la comparación entre prostaciclina IV e iloprost inhalado se vio que tras la infusión de prostaciclina hubo cambios en el ritmo cardiaco ($6,5\pm 11\%$) y en la presión arterial ($-12\pm 11\%$), mientras que no variaron tras la inhalación de iloprost (3 ± 7 y $-2\pm 6\%$ respectivamente). Iloprost inhalado resultó en una disminución significativa de la presión arterial pulmonar ($-12\pm 11\%$) y un aumento en la saturación de oxígeno arterial ($2\pm 3\%$), parámetros que no cambiaron con la prostaciclina IV (-3 ± 11 y $0,6\pm 3\%$ respectivamente). En los 8 pacientes en los que se utilizaron prostaciclina e iloprost intravenosos, ningún fármaco modificó significativamente la presión arterial pulmonar, la presión aórtica ni la saturación arterial de oxígeno. La frecuencia cardiaca aumentó en un 6% con prostaciclina, pero no se alteró con iloprost. Parece que esto puede deberse a que la excesiva vasodilatación causada por la infusión de prostaciclina contrarresta en parte el efecto beneficioso por una activación refleja simpática compensadora. Iloprost inhalado es más selectivo, pero al no administrarse de forma continua puede que se limite su efecto a largo plazo. (3)

4. SEGURIDAD

Evaluación de la seguridad:

En el estudio controlado con placebo, los efectos adversos más frecuentes con el tratamiento activo fueron: rubor (27% vs 9%, $p=0.001$), trismo (12% vs 3%, $p=0.02$) y episodios graves de síncope (5% vs 0%, $p=0.03$). Ningún paciente abandonó el estudio a causa de los síncope. (5,6,9) Otros efectos adversos son un aumento de la tos, dolor de cabeza, síndrome pseudogripal, edema periférico, náuseas, hipotensión, diarrea y vértigo. (5) No se ha visto que iloprost inhalado produzca hipertensión primaria de rebote, a diferencia de lo que puede ocurrir con el epoprostenol (prostaciclina) IV cuando se suspende la infusión continua. (5,12) No obstante, tampoco puede descartarse rotundamente un efecto rebote con iloprost. (8)

En los estudios revisados para la discusión científica de Ventavis® en la Agencia Europea del Medicamento se vio que la mortalidad fue mayor en el grupo placebo y los casos de muerte en el grupo con tratamiento activo no se consideraron relacionados con iloprost.

El perfil de efectos adversos con iloprost inhalado fue similar al observado con iloprost por otras vías e indicaciones. Además de los efectos debidos a la administración local de iloprost (aumento de la tos), los efectos adversos de iloprost guardan relación con las propiedades farmacológicas de las prostaciclina (rubor facial, dolor de cabeza, dolor mandibular, náuseas, sangrado y vasodilatación) En global, el efecto adverso grave más frecuente fueron los episodios de síncope. Hay que tener en cuenta que los estudios relevantes eran pequeños y de corta duración, sin poder estadístico suficiente para detectar diferencias significativas o reacciones adversas poco frecuentes. (8)

En un pequeño estudio (n=12) llevado a cabo por Machherndl et al en 2001, la administración a largo plazo de iloprost inhalado no mejoró el estado clínico o hemodinámica de los pacientes con hipertensión pulmonar. Los pacientes, con edades entre 17 y 76 años, recibieron dosis diarias de 100-150 mcg repartidas en 8-10 dosis administradas a lo largo de 2 horas. Al cabo de 10 meses, la clase funcional de la NYHA y la capacidad funcional se deterioraron. (13)

Interacciones: (1)

Iloprost puede potenciar el efecto de vasodilatadores y agentes antihipertensivos.

Iloprost puede inhibir la función plaquetaria, aumentando el riesgo de hemorragia cuando se administra con anticoagulantes o antiagregantes plaquetarios. Se recomienda evitar su uso concomitante.

No cabe esperar que iloprost inhiba de forma importante el sistema enzimático del citocromo P450.

La infusión IV de iloprost no parece afectar a la farmacocinética de digoxina ni del activador tisular del plasminógeno (t-PA).

5. COSTE

Evaluación económica:

presentaciones	Coste según PVP + IVA	Coste unitario PVP + IVA	Coste según PVL	Coste unitario PVL
Ventavis® (10 mcg/ml 30 amp 2 ml solución inhal)	828,22 €	27,61 €	750,00 €	25,00 €

(14)

Tal y como se indica en la ficha técnica del producto, en cada sesión de inhalación debe transferirse el contenido de una ampolla abierta de Ventavis® a la cámara del nebulizador inmediatamente antes de su uso, deshechándose la solución sobrante. (1)

Fármaco	Pauta	Coste/día según PVP	Coste según PVL
Iloprost nebulizado Ventavis®	2,5 mcg 6 veces/ día	165,64 €	150,00 €
	2,5 mcg 9 veces/ día	248,47 €	225,00 €
	5 mcg 6 veces/ día	165,64 €	150,00 €
	5 mcg 9 veces/ día	248,47 €	225,00 €

Según los datos de la revisión llevada a cabo en el Reino Unido por el Regional Drug and Therapeutics Centre en febrero de 2004, los costes de los distintos tratamientos de la hipertensión pulmonar fueron: (5)

Fármaco	Coste medio por paciente y año (precio de 2001)	Costes adicionales a considerar
Epoprostenol	15.000 – 30.000 £ (21.429 - 42.857 €)	Bombas de infusión y vías
Iloprost IV	20.000 – 35.000 £ (28.571 – 50.000 €)	Bombas de infusión y vías
Iloprost nebulizado	20.000 – 35.000 £ (28.571 – 50.000 €)	Nebulizadores
Bosentán	21.000 £ (30.000 €)	Monitorización de la función hepática y de los niveles de Hb Tests de embarazo
Sildenafil	4.500 – 5.300 £ aprox. (6.429 – 7.571 €)	Tratamiento con prostaciclina (si se usa en combinación)

A día 10-11-05: 1€ = 0,70£

Es difícil estimar el gasto total asociado al tratamiento de la hipertensión pulmonar primaria, debido no sólo a los múltiples factores a tener en cuenta, sino a la gran variabilidad en la posología de los agentes empleados.

Hasta la comercialización de iloprost inhalado (Ventavis®) se consideraba al bosentán oral o al epoprostenol en infusión continua como terapia de primera elección para la hipertensión pulmonar.

presentaciones	Coste según PVP+ IVA	Coste unitario PVP+ IVA	Coste según PVL	Coste unitario PVL
Ventavis® ^H (iloprost nebulizado) (10 mcg/ml 30 amp 2 ml solución inhal)	828,22 €	27,61 €	750,00 €	25,00 €
Tracleer® ^H (bosentan oral) 62,5 mg x 56 comprimidos 125 mg x 56 comprimidos	2.513,53 € 2.513,53 €	44,88 € 44,88 €	2.275,25 € 2.275,25 €	40,63 € 40,63 €
Flolan® (epoprostenol IV) 500 mcg x 1 vial	174,51 €	174,51 €	120,65 €	120,65 €

^H= medicamento de uso hospitalario

Fármaco	Pauta	Coste/tratamiento (12 semanas)* según PVP	Coste/tratamiento (12 semanas)* según PVL
Iloprost nebulizado Ventavis®	2,5 mcg 6 veces/ día	13.913,76 €	12.600,00 €
	2,5 mcg 9 veces/ día	20.871,48 €	18.900,00 €
	5 mcg 6 veces/ día	13.913,76 €	12.600,00 €
	5 mcg 9 veces/ día	20.871,48 €	18.900,00 €

Fármaco	Pauta	Coste/tratamiento (12 semanas)* según PVP		Coste/tratamiento (12 semanas)* según PVL
Bosentán oral Tracleer®	62,5 mg/12h x 4 sem + 125 mg/12h x 8 sem	2.513,28 € + 5.026,56 €	7.539,84 €	6.825,84 €
Epoprostenol IV Flolan®	2 ng/kg/min (inicial) aumento progresivo de 2 ng/kg/min cada 15 min hasta efecto máx. o limitante $D_{mto} = D_{máx} - 4$ ng/kg/min $D_{máx}/2$ (si $D_{máx} < 5$ ng/kg/min)	Suponiendo que se utiliza un vial / día de media: 14.658,84 €		Suponiendo que se utiliza un vial / día de media: 10.134,60 €

* duración media de los ensayos clínicos y duración del tratamiento estándar con bosentán.

No se han tenido en cuenta los costes adicionales de material fungible, dispositivos o pruebas de laboratorio necesarios para el tratamiento.

Por el momento, Schering proporciona los dispositivos para la inhalación de Ventavis® a coste cero (información obtenida mediante conversación telefónica en marzo de 2005).

6. VALORACIÓN

Conclusión:

Iloprost inhalado ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de la hipertensión pulmonar primaria (evidencia grado B) en un ensayo clínico, relativamente amplio, a corto plazo, controlado con placebo y ha recibido la autorización para esta indicación en Europa y Australia hace relativamente poco tiempo. Es posible que los pacientes encuentren más aceptable la administración por vía inhalatoria, pero por el momento no hay datos referentes a la mortalidad por iloprost. (5,15)

Aún no se dispone de suficiente información acerca del tratamiento con iloprost inhalado a largo plazo y este producto fue aprobado por la EMEA bajo circunstancias excepcionales (medicamento huérfano), a condición de que el solicitante completara un estudio post-autorización en unos plazos marcados.

La hipertensión pulmonar es una enfermedad poco frecuente, pero convendría disponer de una estimación aproximada del número de pacientes que podrían beneficiarse de este tratamiento al año para evaluar el impacto económico, dado su elevado coste.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica de Ventavis® (Iloprost trometolol) Schering AG. 16-09-03.
2. Drugdex Drug Evaluations. ILOPROST. © 1974 - 2005 Thomson MICROMEDEX. MICROMEDEX(R) Healthcare Series Vol. 123 expires 3/2005.
3. Opitz CF, Wensel R et al. **Assessment of the vasodilator response in primary pulmonary hypertension. Comparing prostacyclin and iloprost administered by either infusion or inhalation.** European Heart Journal (2003) **24**, 356–365

4. Leuchte HH, Schwaiblmair M et al. **Hemodynamic Response to Sildenafil, Nitric Oxide, and Iloprost in Primary Pulmonary Hipertensión.** CHEST 2004; 125:580–586
5. Regional Drug and Therapeutics Centre. Newcastle upon Tyne. **An Update on Newer Agents for the Treatment of Pulmonary Hypertension.** February 2004
6. Olschewski H et al. **Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension.** N Engl J Med 2002; 347: 322-9
7. North West Medicines Information service. **Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension.** Medicine Digest (2002). 273: 1
8. Discusión científica para la aprobación de Ventavis®. Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos, EMEA 2004
9. Committee for Proprietary Medicinal Products European Public Assessment Report (EPAR). Ventavis. 2003.
www.eudra.org/humandocs/Humans/EPAR/ventavis/ventavis.htm.
10. Blumberg FC, Riegger GAJ, Pfeifer M. **Hemodynamic effects of aerosolized iloprost in pulmonary hypertension at rest and during exercise.** Chest 2002;121:1566-71.
11. Leuchte HH, Schwaiblmair M et al. **Hemodynamic Response to Sildenafil, Nitric Oxide, and Iloprost in Primary Pulmonary Hypertension.** CHEST 2004; 125:580–586
12. British Cardiac Society Guidelines and Medical Practice Committee. **Recommendations on the Management of Pulmonary Hypertension in Clinical Practice.** Heart 2001;86 (Suppl I):i1-i13
13. **ILOPROST.** Drugdex Drug Evaluations. Micromedex®. Healthcare Series Vol. 123 expires 3/2005
14. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos de España. **Ventavis®.** Acceso a través de www.portalfarma.com
15. Galiè N, Seeger W et al. **Comparative Analysis of Clinical Trials and Evidence-Based Treatment Algorithm in Pulmonary Arterial Hypertension.** Journal of the American College of Cardiology.2004. Vol.43, N° 12 Suppl S, 81S-85S.

Realizado por:
Servicio de Farmacia
Hospital Ramon y Cajal

Fecha: marzo 2005