



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Disposición

Número: DI-2023-2436-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 4 de Abril de 2023

Referencia: 1-0047-2000-000258-21-4

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000258-21-4 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma LABORATORIO VARIFARMA S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será elaborada en la República Argentina.

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar registrado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcritos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo correspondientes.

Que la DIRECCIÓN DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma LABORATORIO VARIFARMA S.A. la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial HIPULAR y nombre/s genérico/s TREPROSTINIL, la que será elaborada en la República Argentina de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el Certificado de Inscripción, según lo solicitado por la firma LABORATORIO VARIFARMA S.A.

ARTÍCULO 2º.-Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION04.PDF / 0 - 22/12/2022 14:57:31, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION32.PDF / 0 - 03/03/2023 16:11:19, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION17.PDF / 0 - 03/03/2023 16:11:19, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION18.PDF / 0 - 03/03/2023 16:11:19, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION19.PDF / 0 - 03/03/2023 16:11:19, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION20.PDF / 0 - 03/03/2023 16:11:19, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION17.PDF / 0 - 03/03/2023 16:11:19, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION18.PDF / 0 - 03/03/2023 16:11:19, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION19.PDF / 0 - 03/03/2023 16:11:19, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION20.PDF / 0 - 03/03/2023 16:11:19 .

ARTÍCULO 3º.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 4º.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración 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.

ARTÍCULO 5º.- Establécese que la firma LABORATORIO VARIFARMA S.A. deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION02.PDF / 0 - 03/01/2023 08:59:05 aprobado.

ARTÍCULO 6º.- En caso de incumplimiento de la obligación prevista en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto autorizado por la presente disposición

cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTÍCULO 7º.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º de la presente disposición será de cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 8º.- Regístrese. Inscríbase el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición, los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000258-21-4

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2023.04.04 11:45:13 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Manuel Limeres
Administrador Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica



VARIFARMA
Compromiso con la calidad

HIPULAR

Treprostinil Solución inyectable 2,5 mg/ml

PROYECTO DE ROTULO SECUNDARIO

**HIPULAR
TREPROSTINIL 2,5 MG/ ML
SOLUCIÓN INYECTABLE**

Venta bajo receta

Industria Argentina

Frasco ampolla de HIPULAR contiene:

Treprostinil..... 2,5 mg / ml

Excipientes: Cs.

Posología y modo de administración: ver prospecto adjunto.

Advertencias y contraindicaciones: ver prospecto adjunto.

Vía administración: Vía Subcutánea – Vía endovenosa

Contenido: 1 Frasco ampolla con 20 ml de solución.

Lote:

Vencimiento:

Conservar a temperatura no mayor a 30°C, en su envase original. No conservar en la heladera.

Una vez iniciado el uso del frasco-ampolla, no utilizar durante más de treinta días.

Mantener fuera del alcance de los niños.

“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin nueva receta médica”

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT).

Certificado N°

Elaborado en General Martín Rodríguez 4093, Ituzaingó - Buenos Aires - Argentina

Laboratorio Varifarma S.A.

Ernesto de las Carreras 2469 (B1643AVK) Béccar, Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: Silvina Gosis – Farmacéutica.

Firmado digitalmente por: CASAIS
Fernando Ariel
Fecha y hora: 03.03.2023 15:06:25

Firmado digitalmente por: LIMERES Manuel
Rodrigo
Fecha y hora: 03.03.2023 15:09:02



LIMERES Manuel
Rodrigo
CUIL 20047031932



VARIFARMA
Compromiso con la calidad

HIPULAR

Treprostinil Solución inyectable 5 mg/ml

PROYECTO DE ROTULO SECUNDARIO

**HIPULAR
TREPROSTINIL 5 MG/ ML
SOLUCIÓN INYECTABLE**

Venta bajo receta

Industria Argentina

Frasco ampolla de HIPULAR contiene:

Treprostinil..... 5 mg / ml

Excipientes: Cs.

Posología y modo de administración: ver prospecto adjunto.

Advertencias y contraindicaciones: ver prospecto adjunto.

Vía administración: Vía Subcutánea – Vía endovenosa

Contenido: 1 Frasco ampolla con 20 ml de solución.

Lote:

Vencimiento:

Conservar a temperatura ambiente no mayor a 30°C, en su envase original. No conservar en la heladera.

Una vez iniciado el uso del frasco-ampolla, no utilizar durante más de treinta días.

Mantener fuera del alcance de los niños.

“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin nueva receta médica”

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT).

Certificado N°

Elaborado en General Martín Rodríguez 4093, Ituzaingó - Buenos Aires - Argentina

Laboratorio Varifarma S.A.

Ernesto de las Carreras 2469 (B1643AVK) Béccar, Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: Silvina Gosis – Farmacéutica.

Firmado digitalmente por: CASAIS
Fernando Ariel
Fecha y hora: 03.03.2023 15:06:27

Firmado digitalmente por: LIMERES Manuel
Rodrigo
Fecha y hora: 03.03.2023 15:09:04
CUIL 20047031932





VARIFARMA
Compromiso con la calidad

HIPULAR

Treprostinil Solución inyectable 10 mg/ml

PROYECTO DE ROTULO SECUNDARIO

**HIPULAR
TREPROSTINIL 10 MG/ ML
SOLUCIÓN INYECTABLE**

Venta bajo receta

Industria Argentina

Frasco ampolla de HIPULAR contiene:

Treprostinil..... 10 mg / ml

Excipientes: Cs.

Posología y modo de administración: ver prospecto adjunto.

Advertencias y contraindicaciones: ver prospecto adjunto.

Vía administración: Vía Subcutánea – Vía endovenosa

Contenido: 1 Frasco ampolla con 20 ml de solución.

Lote:

Vencimiento:

Conservar a temperatura ambiente no mayor a 30°C, en su envase original. No conservar en la heladera.

Una vez iniciado el uso del frasco-ampolla, no utilizar durante más de treinta días.

Mantener fuera del alcance de los niños.

“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin nueva receta médica”

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT).

Certificado N°

Elaborado en General Martín Rodríguez 4093, Ituzaingó - Buenos Aires - Argentina

Laboratorio Varifarma S.A.


Ernesto de las Carreras 2469 (B1643AVK) Béccar, Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: Silvina Gosis – Farmacéutica.

Firmado digitalmente por: CASAIS
Fernando Ariel
Fecha y hora: 03.03.2023 15:06:28

Firmado digitalmente por: LIMERES Manuel
Rodrigo
Fecha y hora: 03.03.2023 15:09:07
CUIL 20047031932



 <p>VARIFARMA Compromiso con la calidad</p> <p>ARGENTINA • BRASIL • CHILE • COLOMBIA ECUADOR • PARAGUAY • PERÚ • URUGUAY</p>	MONOGRAFIA DE REGISTRO	Proyecto de información para paciente
	<p>HIPULAR Treprostinil Solucion inyectable 1 / 2,5 / 5 / 10 mg/ml</p>	

INFORMACION PARA EL PACIENTE

HIPULAR TREPROSTINIL 1 / 2,5 / 5 / 10 mg/ml

Solución inyectable

Vía Subcutánea – Vía endovenosa

Venta bajo receta

Industria Argentina

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.

Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.

Si tiene alguna duda, consulte a su médico.

Recuerde que su médico le receto este medicamento solo a usted. No lo administre (o recomiende) a ninguna otra persona.

Esta información no reemplaza el hablar con su médico acerca de su enfermedad o el tratamiento.

Este medicamento debe ser indicado por su médico y prescripto bajo una receta médica.


Contenido del prospecto

1. ¿Qué es HIPULAR y para qué se utiliza?
2. ¿Que necesita saber antes de empezar a tomar HIPULAR?
3. ¿Cómo recibir HIPULAR?
4. ¿Cuáles son los posibles efectos de HIPULAR?
5. CONSERVACION DE HIPULAR
6. Contenido del envase e información adicional

1. ¿Qué es HIPULAR y para qué se utiliza?

Es un medicamento que contiene el principio activo TREPROSTINIL, con efecto vasodilatador (dilata los vasos sanguíneos) de las arterias que irrigan los pulmones, haciendo que estas se ensanchen. También impide que las plaquetas se agreguen y formen coágulos.

Se utiliza para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HAP), enfermedad en la que la presión en las arterias de los pulmones está muy elevada, produciendo problemas pulmonares y cardiológicos. Este aumento de la presión hace trabajar mucho

	MONOGRAFIA DE REGISTRO	Proyecto de información para paciente
	HIPULAR Treprostinil Solucion inyectable 1 / 2,5 / 5 / 10 mg/ml	

más al corazón. Haciendo que este bombee menos sangre a pulmones y produzca dificultad para respirar, cansancio y, una vez que se produce insuficiencia cardiaca (debilitamiento del corazón), hinchazón en el abdomen y los pies. HIPULAR ayuda a que los síntomas asociados a la HAP como el cansancio o falta de aire, disminuyan. El mismo se administra por un catéter intravenoso o debajo de la piel y con una bomba de infusión.

2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a tomar HIPULAR?

No debe recibir HIPULAR si:

- es alérgico a HIPULAR o cualquiera de los componentes del medicamento
- HIPULAR debe ser manipulado por personal capacitado y con experiencia en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar en un ambiente controlado.

Tenga especial cuidado con HIPULAR. Puede haber motivos por los que HIPULAR no resulte adecuado para usted si:

- Está embarazada o con intención de quedar embarazada, o si está amamantando, debe consultar a su médico.
- Padece una enfermedad hepática o renal grave, debe consultar a su médico.
- Se modifican bruscamente las dosis de HIPULAR puede agravar su HAP. Esas modificaciones deben ser graduales.
- Usted tiene un catéter colocado en una vena, por lo tanto, debe saber que tiene riesgo aumentado de padecer infecciones por esta vía. Su médico debe advertirle de esta posibilidad.

En niños y adolescentes menores de 18 años, debe usarse con precaución.


Uso de otros medicamentos: Informe a su médico si está utilizando o ha utilizado otros medicamentos recientemente, especialmente:

- Diuréticos
- Antihipertensivos
- Vasodilatadores (ej. Epoprostenol). Informe a su médico si ha tomado o toma este medicamento
- Anticoagulantes

Su médico le informará si debe suspender alguno de estos medicamentos o modificar las cantidades que reciba de ellos.

Embarazo: Informar a su médico si queda embarazada mientras está tomando HIPULAR.

Lactancia: Consulte a su médico si está amamantando o tiene intención de hacerlo ya que si recibe HIPULAR debe interrumpirlo.

	MONOGRAFIA DE REGISTRO	Proyecto de información para paciente
	HIPULAR Treprostinil Solucion inyectable 1 / 2,5 / 5 / 10 mg/ml	

Conducción de vehículos y uso de máquinas: debido a la posibilidad de experimentar mareos y/o somnolencia, no se aconseja utilizar maquinaria ni conducir vehículos mientras recibe tratamiento con HIPULAR.

3. ¿Cómo recibir HIPULAR?

HIPULAR se administrará en un ámbito donde su infusión pueda ser supervisada por personal idóneo. El medicamento se administra a través de un catéter que se coloca en las venas del cuello o de la ingle (catéter venoso central) o por debajo de la piel (catéter subcutáneo). También se puede utilizar venas periféricas (de los brazos) pero por un tiempo menor debido al mayor riesgo de inflamación de la vena. Se debe utilizar un sistema de infusión con filtro de línea. Su médico y/o enfermera le mostraran y explicaran como se infunde el medicamento y le darán instrucciones para el uso y ajuste del a bomba de infusión. HIPULAR debe ser inspeccionado visualmente para detectar partículas y cambios en el color antes de la administración, siempre que la solución y el envase lo permitan. Si se detectan partículas o decoloración, no debe administrarse.

Si olvido recibir HIPULAR

No trate de aumentar la velocidad de infusión de la bomba o duplicar la dosis. En caso de haber olvidado la infusión, consulte a su médico.

Si recibe más HIPULAR de lo debido


Si usted ha recibido más HIPULAR de lo debido, puede experimentar los siguientes síntomas: dolor de cabeza, náuseas, diarrea, vómitos y desmayos. La cantidad de HIPULAR administrada depende de los signos y síntomas de su enfermedad y será determinada por su médico. Su médico puede aumentar o reducir la dosis, dependiendo de como usted responda. Consulte inmediatamente a su médico. Si es posible, lleve consigo el medicamento y este prospecto.

Si interrumpe el tratamiento con HIPULAR

Usted no debe detener la infusión de HIPULAR por su cuenta sin avisarle a su médico. La interrupción o el retiro abrupto pueden conllevar al empeoramiento de los síntomas de HAP. En el caso de sentir molestias durante el tratamiento, consulte a su médico.

4. ¿Cuáles son los posibles efectos de HIPULAR?

Al igual que todos los medicamentos, éste puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Usted puede experimentar diarrea, náuseas, vómitos, desmayos o dolor de cabeza durante las primeras semanas de tratamiento con HIPULAR. Consulte a su médico si estos efectos adversos no se resuelven en las primeras semanas de tratamiento. Debido a la necesaria utilización de catéteres vasculares, pueden desarrollarse infecciones por el ingreso de gérmenes a la sangre a través de la piel y/o del catéter. En casos poco frecuentes, pueden aparecer reacciones

 <p>VARIFARMA Compromiso con la calidad</p> <p>ARGENTINA • BRASIL • CHILE • COLOMBIA ECUADOR • PARAGUAY • PERÚ • URUGUAY</p>	MONOGRAFIA DE REGISTRO	Proyecto de información para paciente
	<p>HIPULAR Treprostinil Solucion inyectable 1 / 2,5 / 5 / 10 mg/ml</p>	

alérgicas que afectan: la piel, parpados, cara, labios y lengua. Esto puede generar dificultad en la respiración, o una disminución en la presión arterial y ritmo cardiaco. En caso de una reacción alérgica, deje de recibir HIPULAR y consulte inmediatamente a su médico o vaya al servicio de urgencias del hospital más cercano.

Los efectos adversos más frecuentes son: dolor en el sitio de infusión, reacciones inflamatorias en el sitio de infusión, dolor de cabeza, diarrea, nauseas, exantema, dolor de mandíbula, mareos, edema, picazón e hipotensión arterial.

Si usted experimenta alguno de estos efectos, comuníquelos al médico de inmediato, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

6. CONSERVACION DE HIPULAR

Sin abrir:

Conservar a temperatura ambiente no mayor a 30°C, en su envase original. No conservar en la heladera.

Una vez iniciado el uso del frasco-ampolla, no utilizar durante más de treinta días, conservándolo a temperatura ambiente no mayor a 30°C.

TODO MEDICAMENTO DEBE CONSERVARSE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

No utilizar después de la fecha de vencimiento.

7. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACION ADICIONAL

HIPULAR 1 mg/ml: Envase conteniendo un frasco ampolla con 20 ml de solución
 HIPULAR 2,5 mg/ml: Envase conteniendo un frasco ampolla con 20 ml de solución
 HIPULAR 5 mg/ml: Envase conteniendo un frasco ampolla con 20 ml de solución
 HIPULAR 10 mg/ml: Envase conteniendo un frasco ampolla con 20 ml de solución

COMPOSICION

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.


Certificado N°

Elaborado en:

General Martín Rodríguez 4093, Ituzaingó - Buenos Aires - Argentina

Laboratorio Varifarma S.A.

Ernesto de las Carreras 2469, Béccar (B1643AVK), Buenos Aires, Argentina.

 <p>VARIFARMA Compromiso con la calidad</p> <p>ARGENTINA • BRASIL • CHILE • COLOMBIA ECUADOR • PARAGUAY • PERÚ • URUGUAY</p>	<p>MONOGRAFIA DE REGISTRO</p>	<p>Proyecto de información para paciente</p>
	<p>HIPULAR Treprostinil Solucion inyectable 1 / 2,5 / 5 / 10 mg/ml</p>	

Directora Técnica: Silvina Gosis, Farmacéutica.

“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>

o llamar a ANMAT Responde

0800-333-1234”

Última Actualización: Diciembre 2021




GOSIS Silvina Ana
CUIL 27179981322



CAS AIS Fernando Ariel
CUIL 20270857494



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

 <p>VARIFARMA Compromiso con la calidad</p> <p>ARGENTINA • BRASIL • CHILE • COLOMBIA ECUADOR • PARAGUAY • PERÚ • URUGUAY</p>	MONOGRAFIA DE REGISTRO	Proyecto de prospecto
	HIPULAR Treprostinil 1 / 2,5 / 5 / 10 mg/ml	

PROYECTO DE PROSPECTO

HIPULAR **TREPROSTINIL 1 / 2,5 / 5 / 10 mg/ml** **Solución inyectable** **Vía Subcutánea – Vía endovenosa**

Venta bajo receta

Industria Argentina

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA

HIPULAR 1 mg/ml: Treprostinil (como Treprostinil Sódico) 1 mg. Excipientes: Cloruro de sodio, m-Cresol, Hidróxido de sodio, Ácido clorhídrico, Citrato de sodio dihidrato, Agua para inyectables c.s.p.1 ml.

HIPULAR 2,5 mg/ml: Treprostinil (como Treprostinil Sódico) 2,5 mg. Excipientes: Cloruro de sodio, m-Cresol, Hidróxido de sodio, Ácido clorhídrico, Citrato de sodio dihidrato, Agua para inyectables c.s.p.1 ml.

HIPULAR 5 mg/ml: Treprostinil (como Treprostinil Sódico) 5 mg. Excipientes: Cloruro de sodio, m-Cresol, Hidróxido de sodio, Ácido clorhídrico, Citrato de sodio dihidrato, Agua para inyectables c.s.p.1 ml.

HIPULAR 10 mg/ml: Treprostinil (como Treprostinil Sódico) 5 mg. Excipientes: Cloruro de sodio, m-Cresol, Hidróxido de sodio, Ácido clorhídrico, Citrato de sodio dihidrato, Agua para inyectables c.s.p.1 ml.

Hidróxido de Sodio y/o ácido Clorhídrico c.s.p ajustar a pH= 6,3 -6,5

ACCION TERAPEUTICA


Vasodilatador pulmonar y sistémico arterial. inhibidores de la agregación plaquetaria excluyendo la heparina
Código ATC: B01AC21

INDICACIONES

Hipertensión arterial pulmonar

HIPULAR está indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HTAP) (grupo 1 de la OMS) para disminuir los síntomas asociados con el ejercicio. Los estudios que establecen la eficacia incluyeron pacientes con síntomas y etiologías de HTAP idiopática o hereditaria (58%) clase funcional II-IV de la NYHA, HTAP asociada a comunicaciones sistémico-pulmonares congénitas (23%), o HTAP asociada a enfermedades del tejido conectivo (19%) (ver “Estudios clínicos”).

Puede administrarse como infusión subcutánea continua o infusión intravenosa (IV) continua; sin embargo, debido a los riesgos asociados con los catéteres venosos centrales permanentes, que incluyen infecciones del torrente sanguíneo (ITS) serias, la infusión intravenosa continua debe reservarse para los pacientes que no toleran la vía subcutánea o en los que estos riesgos se consideren justificados.

	MONOGRAFIA DE REGISTRO	Proyecto de prospecto
	HIPULAR Treprostinil 1 / 2,5 / 5 / 10 mg/ml	

Hipertensión arterial pulmonar en pacientes que requieren transición desde Epoprostenol

En pacientes con Hipertensión arterial pulmonar que requieran transición desde Epoprostenol sódico, HIPULAR está indicado para disminuir la tasa de deterioro clínico. Se debe considerar cuidadosamente los riesgos y beneficios de cada medicamento previo a la transición.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

Mecanismo de acción

Las principales acciones farmacológicas de Treprostinil son la vasodilatación directa de los lechos vasculares arteriales pulmonar y sistémico y la inhibición de la agregación plaquetaria.

Farmacodinámica

En animales, los efectos vasodilatadores reducen la poscarga ventricular derecha e izquierda y aumentan el gasto cardíaco y el volumen sistólico. Otros estudios han demostrado que Treprostinil causa un efecto lusitrópico e inotrópico negativo dependiente de la dosis. No se han observado efectos importantes en la conducción cardíaca.

Treprostinil produce vasodilatación y taquicardia. Dosis únicas de Treprostinil de hasta 84 mcg por vía inhalatoria producen efectos modestos y de corta duración sobre el QTc, aunque podrían tratarse de artefactos por una frecuencia cardíaca rápidamente cambiante. Treprostinil administrado por vía subcutánea o intravenosa cuenta con el potencial de alcanzar concentraciones muchas veces superiores a las obtenidas por vía inhalatoria. No se ha establecido el efecto en el intervalo QTc cuando es administrado parenteralmente.

Farmacocinética


La farmacocinética de Treprostinil vía administración subcutánea continua es lineal en dosis superiores al rango de 1,25- 125 ng/kg/min (correspondiente a concentraciones plasmáticas de aproximadamente 15 pg/mL a 18250 pg/mL) y puede describirse mediante un modelo bicompartimental. La proporcionalidad de la dosis a tasas de infusión de más de 125ng/kg/min no ha sido estudiada.

Su administración subcutánea e intravenosa demostró bioequivalencia en el estado de equilibrio a una dosis de 10 ng/kg/min.

Absorción

Treprostinil es rápida y completamente absorbido luego de la infusión subcutánea, con una biodisponibilidad absoluta de aproximadamente el 100%. Las concentraciones en estado en equilibrio ocurren en aproximadamente 10 horas. Las concentraciones en pacientes tratados con una dosis promedio de 9,3 ng/kg/min fueron de aproximadamente de 2 mcg/l.

Distribución

	MONOGRAFIA DE REGISTRO	Proyecto de prospecto
	HIPULAR Treprostinil 1 / 2,5 / 5 / 10 mg/ml	

El volumen de distribución de la droga en el compartimento central es de aproximadamente 14 l/70 kg de peso corporal ideal. En concentraciones *In vitro* que variaban entre 330-10.000 mcg/l se une en un 91% a las proteínas plasmáticas humanas.

Metabolismo y Eliminación

Treprostinil es sustancialmente metabolizado por el hígado, principalmente por el CYP2C8. Estudios publicados en voluntarios sanos utilizando [14C] Treprostinil, el 78,6% y el 13,4% de la dosis subcutánea se recuperó de la orina y las heces, respectivamente, a lo largo de 10 días. Sólo el 4% se excretó como Treprostinil inalterado en la orina. Se detectaron cinco metabolitos en orina, en un rango del 10,2% al 15,5 % y representando el 64,4% de la dosis administrada. Cuatro metabolitos son producto de la oxidación de la cadena lateral del 3-hidroxi octilo y uno es un derivado glucuroconjugado (Treprostinil glucorónido). Estos metabolitos identificados no han demostrado actividad aparente.

La eliminación de Treprostinil (luego de su administración subcutánea) es bifásica, con una vida media de eliminación terminal de aproximadamente 4 horas usando un modelo bicompartimental. El clearance sistémico es de aproximadamente 30 l/hora para una persona de 70 kg. En base a estudios *in vitro*, Treprostinil no inhibe ni induce a las enzimas principales del CYP. (ver interacciones)

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

En pacientes con hipertensión portopulmonar e insuficiencia hepática leve (n=4) o moderada (n=5), Treprostinil a dosis subcutáneas de 10/ng/kg/min por 150 minutos presentó una $C_{m\acute{a}x}$ que se incrementó entre 2 y 4 veces respectivamente y un área bajo la curva (AUC) que se incrementó entre 3 y 5 veces respectivamente en comparación con sujetos sanos. El clearance de los pacientes con insuficiencia renal se redujo hasta un 80% en comparación con adultos sanos.

Insuficiencia renal


No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia renal, por lo que no se puede dar ningún consejo específico sobre la dosificación en estos pacientes. Aunque sólo el 4% de la dosis administrada se excreta inalterada en la orina, los cinco metabolitos identificados son excretados por dicha vía.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION

Treprostinil puede administrarse en su forma de presentación o diluirse para la infusión intravenosa con agua estéril para inyectable, cloruro sódico al 0,9% para inyectables o solvente estéril para epoprostenol.

Dosis inicial para pacientes que comienzan el tratamiento con terapia de infusión de prostaciclina

Treprostinil está indicado para uso subcutáneo o intravenoso solo bajo infusión continua. Treprostinil se infunde preferiblemente por vía subcutánea, pero puede administrarse por una vía intravenosa central si la vía subcutánea no se tolera debido a dolor o reacción en el sitio. La velocidad de infusión se inicia a 1,25 ng / kg / min. Si

	MONOGRAFIA DE REGISTRO	Proyecto de prospecto
	HIPULAR Treprostinil 1 / 2,5 / 5 / 10 mg/ml	

no se puede tolerar esta dosis inicial debido a los efectos sistémicos, reduzca la velocidad de infusión a 0.625 ng / kg /min.

Ajuste de dosis

El objetivo de un ajuste de dosificación es establecer una dosis a la cual mejoren los síntomas de la hipertensión arterial pulmonar y al mismo tiempo se minimicen los efectos secundarios excesivos tales como cefalea, náuseas, emesis, ansiedad, nerviosismo y dolor/reacción en sitio de infusión.

La tasa de infusión debería ser incrementada semanalmente a 1,25 ng/kg/min durante las primeras 4 semanas de tratamiento y luego elevarla a 2,5 ng/kg/min por semana para el tiempo de infusión remanente, dependiendo de la respuesta clínica. Los ajustes de dosis pueden ser considerados si son tolerados. Debe evitarse el cese abrupto de la infusión. La infusión de Treprostinil puede reiniciarse con la misma tasa de infusión dentro de las pocas horas posteriores a la interrupción. En caso de interrumpir la dosis por periodos prolongados, es posible que sea requerida la retitulación de Treprostinil.

Pacientes con Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada, se debe reducir la dosis inicial de Treprostinil a 0,625 ng/kg/min para peso corporal ideal. No se ha estudiado Treprostinil en pacientes con insuficiencia hepática severa.

Pacientes con insuficiencia renal

No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia renal. No puede darse ningún consejo específico acerca de la dosificación en pacientes con insuficiencia renal (ver "Farmacocinética").


Administración

Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar partículas y cambio de coloración antes de la administración siempre que la solución y el envase lo permitan. Si se detectan partículas o cambio de coloración, Treprostinil no debe ser administrado.

Infusión subcutánea

Treprostinil se administra por vía subcutánea mediante infusión continua, a través de un catéter subcutáneo autoinsertado, utilizando una bomba de infusión diseñada para la administración de fármacos por vía subcutánea. Para evitar posibles interrupciones en el suministro del fármaco, el paciente debe tener acceso inmediato a una bomba de infusión y equipos de infusión subcutánea de reemplazo. La bomba de infusión ambulatoria utilizada para administrar Treprostinil debe: (1) ser pequeña y liviana, (2) ser ajustable a aproximadamente 0,002 ml/h, (3) contar con alarmas de obstrucción/falta de suministro, batería baja, error de programación y mal funcionamiento del motor, (4) tener una exactitud de suministro de $\pm 6\%$ o superior y (5) funcionará por presión positiva. El depósito debe ser de cloruro de polivinilo, polipropileno o vidrio.

Para la infusión subcutánea, Treprostinil se administra sin diluir a una velocidad de infusión subcutánea (ml/h) basada en la dosis del paciente (ng/kg/min), el peso (kg) y la concentración del frasco-ampolla (mg/ml) de Treprostinil que se esté utilizando. Durante el uso, puede administrarse una única carga en el depósito (jeringa) de

	MONOGRAFIA DE REGISTRO	Proyecto de prospecto
	HIPULAR Treprostinil 1 / 2,5 / 5 / 10 mg/ml	

Treprostinil sin diluir por hasta 72 horas a 37 °C. La velocidad de infusión subcutánea se calcula utilizando la siguiente fórmula:

$$\text{Velocidad de infusión subcutánea (mL/hora)} = \frac{\text{Dosis (ng/kg/min)} \times \text{Peso (kg)} \times 0.00006^*}{\text{Concentración del Frasco ampolla de Treprostinil (mg/ml)}}$$

*factor de conversión de 0.00006 = 60 min/hora x 0.000001 mg/ng

Los siguientes son ejemplos para la infusión subcutánea

Ejemplo 1:

Para una persona de 60 kg a la dosis inicial recomendada de 1,25 ng/kg/min utilizando una concentración del frasco-ampolla de Treprostinil de 1 mg/ml, la velocidad de infusión se calcularía de la siguiente manera:

$$\text{Velocidad de infusión subcutánea (mL/hora)} = \frac{1,25(\text{ng/kg/min}) \times 60 \text{ kg} \times 0.00006}{1 \text{ mg/ml}} = 0,005 \text{ ml/h}$$

Ejemplo 2:

Para una persona de 65 kg a una dosis de 40 ng/kg/min utilizando una concentración de Treprostinil de 5 mg/ml, la velocidad de infusión se calcularía de la siguiente manera:

$$\text{Velocidad de infusión subcutánea (mL/hora)} = \frac{40(\text{ng/kg/min}) \times 65 \text{ kg} \times 0.00006}{5 \text{ mg/ml}} = 0,031 \text{ ml/h}$$


Infusión intravenosa

Treprostinil debe ser diluido con agua estéril para inyectable, cloruro sódico 0,9% para inyectable o solvente estéril para epoprostenol, y se administra por vía intravenosa mediante infusión continua a través de un catéter venoso central colocado quirúrgicamente, utilizando una bomba de infusión diseñada para la administración de fármacos por vía intravenosa. Si es clínicamente necesario, puede usarse una cánula intravenosa periférica temporal, colocada preferentemente en una vena de gran calibre, para la administración de Treprostinil por corto tiempo. El uso de una infusión intravenosa periférica durante más de unas pocas horas puede estar asociado con un mayor riesgo de tromboflebitis. Para evitar posibles interrupciones en el suministro del fármaco, el paciente debe tener acceso inmediato a una bomba de infusión y equipos de infusión de reemplazo. La bomba de infusión ambulatoria utilizada para administrar Treprostinil debe: (1) ser pequeña y liviana, (2) contar con alarmas de obstrucción / falta de suministro, batería baja, error de programación y mal funcionamiento del motor, (3) tener una exactitud de suministro de $\pm 6\%$ o superior para la dosis horaria, y (4) funcionará por presión positiva. El depósito debe ser de cloruro de polivinilo, polipropileno o vidrio.

Se deben utilizar sistemas de infusión con un filtro en línea de 0,2-0,22 micrones de tamaño de poro.

Se ha demostrado que Treprostinil diluido se mantiene estable a temperatura ambiente durante un máximo de 48 horas a concentraciones de 0,004 mg/ml (4,000 mg/ml).

Cuando se utiliza una bomba de infusión y un depósito adecuados, debe seleccionarse en primer término una velocidad de infusión intravenosa predeterminada para permitir un período de infusión de hasta 48 horas entre cambios de equipo. Los depósitos comunes para los sistemas de infusión intravenosa son de 50 ó 100 ml. Con la velocidad de infusión intravenosa (ml/h) seleccionada, la dosis

	MONOGRAFIA DE REGISTRO	Proyecto de prospecto
	HIPULAR Treprostinil 1 / 2,5 / 5 / 10 mg/ml	

(ng/kg/min) y el peso (kg) del paciente, puede calcularse la concentración intravenosa de Treprostinil diluido (mg/ml) utilizando la siguiente fórmula:

Paso 1

$$\text{Concentración de Treprostinil diluido (mg/ml)} = \frac{\text{Dosis (ng/kg/min)} \times \text{Peso (kg)} \times 0.00006^*}{\text{Velocidad de infusión intravenosa (ml/hora)}}$$

La cantidad de Treprostinil inyectable necesaria para proporcionar la concentración intravenosa de Treprostinil diluido requerida para el tamaño del depósito dado puede calcularse utilizando la siguiente fórmula:

Paso 2

$$\text{Cant de Treprostinil inyectable (ml)} = \frac{\text{Cc intravenosa de Treprostinil diluido (mg/ml)} \times \text{Vol total de la Solución inyectable (ml)}}{\text{Cc del Frasco ampolla de Treprostinil (mg/ml) de Treprostinil diluido en depósito (ml)}}$$

La cantidad calculada de Treprostinil inyectable se añade a continuación al depósito junto con el volumen suficiente de diluyente (agua estéril para inyectable, cloruro sódico al 0,9% para inyectable o solvente estéril para epoprostenol), para alcanzar el volumen total deseado en el depósito.

Los siguientes son ejemplos de cálculos de infusión intravenosa:

Ejemplo 3:

Para una persona de 60 kg a una dosis de 5 ng/kg/min, con una velocidad de infusión intravenosa predeterminada de 1 ml/h y un depósito de 50 ml, la concentración de la solución intravenosa de Treprostinil diluido se calculará de la siguiente manera:

Paso 1


$$\text{Concentración intravenosa de Treprostinil diluido (mg/ml)} = \frac{5 \text{ ng/kg/min} \times 60 \text{ kg} \times 0.00006}{1 \text{ ml/h}} = 0,018 \text{ mg/ml (18.000 ng/ml)}$$

La cantidad de Treprostinil inyectable (usando una concentración del frasco-ampolla de 1 mg/ml) necesaria para una concentración total de Treprostinil diluido de 0,018 mg/ml y un volumen total de 50 ml se calculará de la siguiente manera:

Paso 2

$$\text{Cantidad de Treprostinil inyectable (ml)} = \frac{0,018 \text{ mg/ml}}{1 \text{ mg/ml}} \times 50 \text{ ml} = 0,9 \text{ ml}$$

Por lo tanto, la concentración intravenosa de Treprostinil diluido para la persona del Ejemplo 3 se preparará mediante la adición de 0,9 ml de Treprostinil inyectable 1 mg/ml a un depósito adecuado junto con un volumen suficiente de diluyente para obtener volumen total de 50 ml en el depósito. La velocidad de flujo de la bomba para este ejemplo se fija en 1 ml/h.

	MONOGRAFIA DE REGISTRO	Proyecto de prospecto
	HIPULAR Treprostinil 1 / 2,5 / 5 / 10 mg/ml	

Ejemplo 4:

Para una persona de 75 kg a una dosis de 30 ng/kg/min, con una velocidad de infusión intravenosa predeterminada de 2 ml/h y un depósito de 100 ml, la concentración de la solución de Treprostinil diluido intravenoso se calculará de la siguiente manera:

Paso 1

Concentración intravenosa de = $\frac{30 \text{ ng/kg/min} \times 75 \text{ kg} \times 0,00006}{2 \text{ ml/h}} = 0,0675 \text{ mg/ml}$ (67.500 ng/ml)
Treprostinil diluido (mg/ml)

La cantidad de Treprostinil inyectable (usando una concentración del frasco-ampolla de 2,5 mg/ml) necesaria para una concentración de Treprostinil diluido de 0,0675 mg/ml y un volumen total de 100 ml se calculará de la siguiente manera:

Paso 2

Cantidad de Treprostinil inyectable (ml) = $\frac{0,0675 \text{ mg/ml}}{2,5 \text{ mg/ml}} \times 100 \text{ ml} = 2,7 \text{ ml}$

Por lo tanto, la concentración intravenosa de Treprostinil diluido para la persona del Ejemplo 4 se prepararía mediante la adición de 2,7 ml de Treprostinil inyectable 2,5 mg/ml a un depósito adecuado junto con un volumen suficiente de diluyente para obtener un volumen total de 100 ml en el depósito. La velocidad de flujo de la bomba para este ejemplo se ajustaría a 2 ml/h.


Pacientes que requieren transición desde epoprostenol

La transición de epoprostenol a Treprostinil se lleva a cabo iniciando la infusión de Treprostinil y aumentándola, mientras que simultáneamente se reduce la dosis de epoprostenol intravenoso. La transición a Treprostinil debe llevarse a cabo en un centro hospitalario con observación constante de la respuesta (por ej. la distancia caminada y los signos y síntomas de progresión de la enfermedad). Durante la transición, la administración de Treprostinil se inicia a una dosis recomendada del 10% de la dosis recomendada de la dosis actual de Epoprostenol y luego escalar gradualmente la misma a medida que se reduce la dosis de Epoprostenol (ver tabla 2).

Los pacientes son sometidos a titulación individual a una dosis que permite la transición de Epoprostenol a Treprostinil mientras que se equilibran los eventos adversos que limitan la administración de prostaciclina. Se debe tratar primero a los pacientes con incremento en síntomas de hipertensión arterial con aumentos en la dosis de Treprostinil. Los efectos secundarios asociados a prostaciclina y análogos deben ser tratados en primera instancia disminuyendo la dosis de Epoprostenol.

Tabla 1: Ajuste de dosis recomendados para la transición

Paso	Dosis Epoprostenol	Dosis Treprostinil
1	Sin cambios	10% de la dosis inicial de Epoprostenol

 <p>VARIFARMA Compromiso con la calidad</p> <p>ARGENTINA • BRASIL • CHILE • COLOMBIA ECUADOR • PARAGUAY • PERÚ • URUGUAY</p>	MONOGRAFIA DE REGISTRO	Proyecto de prospecto
	HIPULAR Treprostinil 1 / 2,5 / 5 / 10 mg/ml	

2	80% de la dosis inicial de Epoprostenol	30% de la dosis inicial de Epoprostenol
3	60% de la dosis inicial de Epoprostenol	50% de la dosis inicial de Epoprostenol
4	40% de la dosis inicial de Epoprostenol	70% de la dosis inicial de Epoprostenol
5	20% de la dosis inicial de Epoprostenol	90% de la dosis inicial de Epoprostenol
6	5% de la dosis inicial de Epoprostenol	110% de la dosis inicial de Epoprostenol
7	0% de la dosis inicial de Epoprostenol	110% de la dosis inicial de Epoprostenol + 5/10 % adicional de incremento de ser requerido

CONTRAINDICACIONES

Reacciones de hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Condiciones generales de uso:

Treprostinil debe ser utilizado sólo por médicos con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la HTAP.

Treprostinil es un potente vasodilatador pulmonar y sistémico. El tratamiento con Treprostinil se iniciará en un entorno con personal y equipo adecuado para la monitorización fisiológica y la atención urgente. El tratamiento con Treprostinil puede ser prolongado, por lo que se considerará cuidadosamente la capacidad del paciente para administrarse Treprostinil y manipular un equipo de infusión.

Modificación de la dosis

La dosis debe aumentarse por falta de mejoría o empeoramiento de los síntomas y debe disminuirse por efectos farmacológicos excesivos o síntomas inaceptables en el sitio de infusión (ver "POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN")


Riesgo abrupto o gran reducción repentina de la dosis

El retiro abrupto o una gran reducción repentina de la dosis de Treprostinil pueden provocar el empeoramiento de los síntomas de HTAP y deben evitarse.

Riesgo atribuibles al equipo de administración del fármaco

Las infusiones intravenosas crónicas de Treprostinil se suministran por medio de un catéter venoso central permanente. Esta ruta se asocia con el riesgo de infecciones del torrente sanguíneo y sepsis, que pueden ser fatales. Por lo tanto, la infusión subcutánea continua (sin diluir) es el modo de administración preferido.

En un estudio abierto de Treprostinil IV (n=47), se observaron 7 infecciones relacionadas con el catéter durante aproximadamente 35 pacientes – años o aproximadamente 1 evento de bacteremia por 5 años de uso. Una encuesta del *Center*

	MONOGRAFIA DE REGISTRO	Proyecto de prospecto
	HIPULAR Treprostinil 1 / 2,5 / 5 / 10 mg/ml	

for Disease Control (CDC) de siete centros que usaron Treprostinil IV para el tratamiento de la HTAP encontró aproximadamente 1 evento de bacteriemia (definido como cualquier hemocultivo positivo) por 3 años de uso. La administración IV de Treprostinil con un solvente de glicina con pH elevado (solvente estéril de Epoprostenol), se asoció con una menor incidencia de infecciones en comparación con solventes neutros (agua para inyectables, cloruro de sodio 0,9%) cuando se siguieron los lineamientos para el manejo de catéteres.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Se han realizado estudios de interacción farmacocinética / farmacodinámica con Treprostinil administrado por vía subcutánea y oral (Treprostinil dietanolamina).

Farmacodinamia

Agentes antihipertensivos u otros vasodilatadores

La administración concomitante de Treprostinil con diuréticos, antihipertensivos u otros vasodilatadores puede aumentar el riesgo de hipotensión sintomática.

Anticoagulantes

Como Treprostinil inhibe la agregación plaquetaria, puede haber un riesgo mayor de hemorragia, particularmente entre pacientes que reciben anticoagulantes.

Farmacocinética

Bosentán

En un estudio farmacocinético en seres humanos llevado a cabo con bosentán (250 mg/día) y una formulación oral de Treprostinil (Treprostinil dietanolamina), no se observaron interacciones farmacocinéticas entre Treprostinil y bosentán.

Sildenafil


En un estudio farmacocinético en seres humanos llevado a cabo con sildenafil (60 mg/día) y una formulación oral de Treprostinil (Treprostinil dietanolamina), no se observaron interacciones farmacocinéticas entre Treprostinil y sildenafil.

Efecto de Treprostinil sobre las enzimas del Citocromo P450

Efectos in vitro de microsomas hepáticos humanos mostraron que Treprostinil no inhibe las isoenzimas del citocromo P450 (CYP) CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, y CYP3A. Además, Treprostinil no induce las isoenzimas del citocromo P450 CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A. Además, Treprostinil no induce las isoenzimas del citocromo P450 CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A. Por lo tanto, no se espera que Treprostinil altere la farmacocinética de los compuestos metabolizados por las enzimas del CYP.

Efecto de los inhibidores e inductores del citocromo P450 sobre Treprostinil

Estudios farmacocinéticos en seres humanos con una formulación oral de Treprostinil (Treprostinil dietanolamina) indicaron que la administración concomitante del inhibidor de la enzima del citocromo P450 (CYP) 2C8 gemfibrozil aumenta la exposición tanto la C_{máx} como el ABC) a Treprostinil. La administración concomitante del inductor de la enzima CYP2C8 rifampicina disminuye la exposición a Treprostinil. No se ha determinado si la seguridad y la eficacia de Treprostinil administrado por vía parenteral

	MONOGRAFIA DE REGISTRO	Proyecto de prospecto
	HIPULAR Treprostinil 1 / 2,5 / 5 / 10 mg/ml	

(subcutánea o intravenosa) son alteradas por inhibidores o inductores del CYP2C8 (ver “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES”).

Treprostinil no ha sido estudiado en relación con epoprostenol o bosentán.

Efectos de otras drogas sobre Treprostinil

Según estudios publicados de interacciones medicamentosas con Treprostinil (oral o subcutáneo) administrado concomitante con Paracetamol (4g/día), Esomeprazol (40 mg/día), Bosentan (250 mg/día), Sildenafil (60 mg/día), Warfarina (25 mg/día), y Fluconazol (200 mg/día), respectivamente, en voluntarios sanos. Estos estudios no mostraron un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de Treprostinil. El Treprostinil no afecta a la farmacocinética ni a la farmacodinamia de la Warfarina. La farmacocinética de R- y S- Warfarina y la RIN en sujetos sanos que recibieron una dosis única de 25 mg de Warfarina no fueron afectadas por la infusión subcutánea continua de Treprostinil a una velocidad de infusión de 10 mg/kg/min.


Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad

Treprostinil no demostró ningún efecto carcinogénico en ratas o ratones según los estudios evaluados. Estudios in vitro e in vivo no demostraron ningún efecto mutagénico o clastogénico de Treprostinil. Treprostinil no afectó la fertilidad ni el apareamiento de ratas machos o hembras que recibieron n infusiones subcutáneas continuas a tasas de hasta 450 ng de Treprostinil/kg/min [aproximadamente 50 veces la tasa inicial de infusión en humanos recomendada (1,25 ng/kg/min) y 8 veces la tasa promedio (9,3 ng/kg/min) alcanzada en estudios clínicos publicados, en una base de ng/m^2]. En este estudio, los machos fueron tratados desde 10 semanas antes del apareamiento y durante el periodo de apareamiento de 2 semanas. Las hembras fueron tratadas desde 2 semanas antes del apareamiento hasta el día 6 de la gestación.

USO EN POBLACIONES ESPECIFICAS

Embarazo

Embarazo categoría B - en ratas gestantes, las infusiones subcutáneas continuas de Treprostinil durante la organogénesis y el desarrollo gestacional tardío, a velocidades de hasta 900 ng de Treprostinil/kg/min (aproximadamente 117 veces la velocidad de infusión inicial en seres humanos, en una base de ng/m^2 y aproximadamente 16 veces la velocidad promedio alcanzada en ensayos clínicos), no evidenciaron daño para el feto. En conejas gestantes, los efectos de las infusiones subcutáneas continuas de Treprostinil durante la organogénesis se limitaron a una mayor incidencia de variaciones esqueléticas fetales (costilla bilateral completa o costilla derecha rudimentaria en la vértebra lumbar 1) asociadas con toxicidad materna (reducción en el peso corporal y el consumo de alimentos) a una velocidad de infusión de 150 ng de Treprostinil/kg/min (aproximadamente 41 veces la velocidad de infusión inicial en seres humanos, en una base de ng/m^2 , y 5 veces la velocidad promedio utilizada en ensayos clínicos). En ratas, la infusión subcutánea continua de Treprostinil desde la implantación hasta el final de la lactancia, a velocidades de hasta 450 ng de Treprostinil/kg/min, no afectó el crecimiento y el desarrollo de la descendencia. Debido

	MONOGRAFIA DE REGISTRO	Proyecto de prospecto
	HIPULAR Treprostinil 1 / 2,5 / 5 / 10 mg/ml	

a que los estudios de reproducción en animales no siempre son predictivos de la respuesta en seres humanos, Treprostinil debe utilizarse durante el embarazo sólo si es claramente necesario.

Trabajo de parto y parto

No se observaron efectos relacionados con el tratamiento con Treprostinil en el trabajo de parto y el parto en estudios con animales. Se desconoce el efecto de Treprostinil sódico sobre el trabajo de parto y el parto en seres humanos.

Lactancia

Se desconoce si Treprostinil se excreta en la leche humana o se absorbe sistémicamente después de la ingestión. Debido a que muchos fármacos se excretan en la leche humana, debe tenerse precaución cuando se administra Treprostinil a mujeres en período de lactancia

Poblaciones Especiales:

Uso en pacientes Pediátricos

No se ha establecido seguridad y eficacia en pacientes pediátricos. Los estudios clínicos de Treprostinil no incluyeron un número suficiente de pacientes de edad ≤ 18 años para determinar si responden de manera diferente a los pacientes de mayor edad. En general, se recomienda precaución al seleccionar la dosis.

Uso en pacientes Geriátricos

No se conocen estudios que hayan incluido una cantidad considerable de pacientes mayores de 65 años. De todas formas, debe considerarse una dosis cautelosa para pacientes gerontes debido a la alta frecuencia que presentan en decremento hepático, renal, cardiaco y enfermedades/terapias concomitantes.

Pacientes con insuficiencia renal o hepática

Pacientes con insuficiencia hepática

El aclaramiento de Treprostinil es reducido en pacientes con insuficiencia hepática. En pacientes con insuficiencia hepática leve/moderada, reducir la dosis inicial de Treprostinil a 0,625 ng/kg/min de peso corporal ideal y monitorear estrechamente. Treprostinil no fue estudiado en pacientes con insuficiencia hepática severa.


Pacientes con insuficiencia renal

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal. No puede darse ningún consejo específico acerca de la dosificación en pacientes con insuficiencia renal (ver "Farmacocinética").

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinarias

No se han realizado estudios sobre los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinarias. Considerando que el mareo y la somnolencia son reacciones adversas frecuentes, los pacientes deben ser advertidos sobre su capacidad para conducir un automóvil o manejar maquinaria.

REACCIONES ADVERSAS

	MONOGRAFIA DE REGISTRO	Proyecto de prospecto
	HIPULAR Treprostinil 1 / 2,5 / 5 / 10 mg/ml	

Las siguientes reacciones adversas se discuten en otro lugar del prospecto: infecciones asociadas con la administración intravenosa (ver “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES”).

Experiencia de estudios clínicos publicados

Debido a que los estudios clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Eventos adversos con Treprostinil administrado por vía subcutánea

Los pacientes que recibieron Treprostinil como infusión subcutánea informaron una amplia gama de efectos adversos, muchos relacionados potencialmente con la enfermedad subyacente (disnea, fatiga, dolor torácico, insuficiencia cardíaca ventricular derecha y palidez). Durante los estudios clínicos con infusión subcutánea de Treprostinil, los eventos adversos más comunes entre los pacientes tratados con Treprostinil fueron dolor y reacción en el sitio de infusión (ver tabla 3). La reacción en el sitio de infusión se definió como cualquier evento adverso local distinto de dolor o hemorragia / hematoma en el sitio de infusión e incluía síntomas tales como eritema, induración o erupción cutánea. Las reacciones en el sitio de infusión fueron en ocasiones graves y pudieron dar lugar a la interrupción del tratamiento.

Tabla 3: porcentajes de sujetos que informaron eventos adversos en el sitio de la infusión subcutánea

	Reacción		Dolor	
	Placebo	Treprostinil	Placebo	Treprostinil
Grave	1	38	2	39
Requirió Opiáceos*	**	**	1	32
Motivó la interrupción	0	3	0	7

* Basado en las prescripciones de opiáceos, no en su uso real.


** Los fármacos empleados para el tratamiento del dolor en el sitio de infusión no se distinguen de los utilizados para tratar las reacciones en el sitio.

Otras reacciones adversas incluyeron diarrea, dolor de mandíbula, edema, vasodilatación y náuseas, y éstos se consideran generalmente relacionados con los efectos farmacológicos de Treprostinil, tanto si se administra por vía subcutánea como por vía intravenosa.

Reacciones adversas durante la administración prolongada

En la tabla 4 se presentan las reacciones adversas que ocurrieron con una frecuencia mínima del 3% y fueron más comunes en pacientes tratados con Treprostinil subcutáneo que con placebo en estudios controlados en HTAP.

Tabla 4: reacciones adversas en estudios controlados de 12 semanas en

 VARIFARMA <small>Compromiso con la calidad</small> <small>ARGENTINA • BRASIL • CHILE • COLOMBIA</small> <small>ECUADOR • PARAGUAY • PERÚ • URUGUAY</small>	MONOGRAFIA DE REGISTRO	Proyecto de prospecto
	HIPULAR Treprostinil 1 / 2,5 / 5 / 10 mg/ml	

pacientes con HTAP que ocurrieron con una incidencia de al menos 3% y fueron más comunes con Treprostinil subcutáneo que con el placebo.

Reacción adversa	Treprostinil (n=236) Porcentaje de pacientes	Placebo (n=233) Porcentaje de pacientes
Dolor en el sitio de infusión	85	27
Reacción en el sitio de infusión	83	27
Cefalea	27	23
Diarrea	25	16
Náuseas	22	18
Exantema	14	11
Dolor de mandíbula	13	5
Vasodilatación	11	5
Mareos	9	8
Edema	9	3
Prurito	8	6
Hipotensión	4	2


Se incluyen las reacciones adversas notificadas (al menos 3%), excepto los que son demasiado generales para ser informativos, y los que no es plausible atribuir al uso del fármaco ya que se asocian con la afección que está siendo tratada o son muy comunes en la población tratada.

La seguridad de Treprostinil también se estudió en un ensayo de extensión abierto a largo plazo en el cual se lo administró a 860 pacientes durante un promedio de 1,6 años, con una exposición máxima de 4,6 años. El 29% alcanzó una dosis de por lo menos 40 ng/kg/min (máxima: 290 ng/kg/min). El perfil de seguridad durante esta administración crónica fue similar al observado en el ensayo de 12 semanas controlado con placebo, salvo por las siguientes sospechas de reacciones adversas (que ocurrieron en por lo menos el 3%): anorexia, vómitos, infección en el sitio de inyección, astenia y dolor abdominal. Eventos adversos atribuibles al sistema de administración del fármaco

En estudios controlados de Treprostinil administrado por vía subcutánea, no hubo informes de infecciones relacionadas con el sistema de administración del fármaco. Hubo 187 complicaciones del sistema de infusión informadas en 28% de los pacientes (23% con Treprostinil 33% con el placebo); 173 (93%) estaban relacionadas con la bomba y 14 (7%) con el equipo de infusión. Ocho de estos pacientes (4 tratados con Treprostinil, 4 tratados con el placebo)

Según datos publicados, informaron eventos adversos no serios resultantes de complicaciones en el sistema de infusión.

Los eventos adversos resultantes de problemas con los sistemas de administración se relacionaron generalmente con síntomas de exceso de Treprostinil (náuseas) o reaparición de los síntomas de HTAP (disnea). Estos eventos se resolvieron mediante la corrección del problema de la bomba del sistema de administración o el equipo de infusión, tal como reemplazar la jeringa o la batería reprogramar la bomba o enderezar una línea de infusión plegada. Los eventos adversos resultantes de problemas con el sistema de administración no provocaron inestabilidad clínica o deterioro rápido.

	MONOGRAFIA DE REGISTRO	Proyecto de prospecto
	HIPULAR Treprostinil 1 / 2,5 / 5 / 10 mg/ml	

Además de estos eventos adversos debido al sistema de administración del fármaco durante la administración subcutánea, los siguientes eventos adversos pueden ser atribuibles a la modalidad IV de la infusión e incluían hinchazón del brazo, parestesias, hematoma y dolor.

Experiencia post-comercialización

Adicional a los eventos adversos reportados, los siguientes efectos han sido identificados durante el uso posterior a la aprobación de Treprostinil. Estos eventos son tromboflebitis asociada con infusión intravenosa periférica, trombocitopenia, dolor óseo, prurito mareos, artralgia, mialgia/espasmo muscular y dolor en las extremidades. Además, con menor frecuencia: erupciones cutáneas generalizadas, en ocasiones de naturaleza macular o paular y celulitis.

SOBREDOSIS

Los signos y síntomas de sobredosis con Treprostinil durante los estudios clínicos publicados son extensiones de sus efectos farmacológicos limitantes de la dosis e incluye: rubor, cefalea, hipotensión, náuseas, vómitos y diarrea. La mayoría de los episodios fueron auto limitados y se resolvieron con reducción o suspensión de la dosis de Treprostinil. En esos estudios clínicos controlados, siete pacientes recibieron algún nivel de sobredosis y en un tratamiento de seguimiento abierto otros siete pacientes recibieron una sobredosis; estos sucesos fueron resultado de la administración en bolo accidental de Treprostinil, errores en la velocidad de administración programada en la bomba y la prescripción de una dosis incorrecta. Sólo en dos casos la administración en exceso de Treprostinil produjo un evento hemodinámico de preocupación sustancial (hipotensión cercana al síncope). Un paciente pediátrico recibió accidentalmente 7,5 mg de Treprostinil a través de un catéter venoso central. Los síntomas incluyeron rubor, cefalea, náuseas, vómitos, hipotensión y actividad clínica similar a las convulsiones con pérdida de la conciencia que duró varios minutos. El paciente se recuperó posteriormente.

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

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247
 - Hospital Posadas: (011) 4658-7777 / 4654-6648
- Línea Gratuita Nacional: 0-800-333-0160

PRESENTACIONES


HIPULAR 1 mg/ml: Envase conteniendo un frasco ampolla con 20 ml de solución

HIPULAR 2,5 mg/ml: Envase conteniendo un frasco ampolla con 20 ml de solución

HIPULAR 5 mg/ml: Envase conteniendo un frasco ampolla con 20 ml de solución

HIPULAR 10 mg/ml: Envase conteniendo un frasco ampolla con 20 ml de solución

FORMA DE CONSERVACIÓN

 <p>VARIFARMA Compromiso con la calidad</p> <p>ARGENTINA • BRASIL • CHILE • COLOMBIA ECUADOR • PARAGUAY • PERÚ • URUGUAY</p>	MONOGRAFIA DE REGISTRO	Proyecto de prospecto
	HIPULAR Treprostinil 1 / 2,5 / 5 / 10 mg/ml	

Conservar a una temperatura ambiente no mayor a 30°C, en su envase original. No conservar en la heladera.

Durante el uso:

HIPULAR no diluido (cada depósito individual) puede ser administrado durante un máximo de 72 horas a 37 °C.

HIPULAR diluido (solución) puede administrarse durante un máximo de 48 horas a 37 °C cuando se diluye a concentraciones de 0,004 mg/ml en agua estéril para inyección, cloruro sódico inyectable al 0,9% o solvente estéril para epoprostenol.

IMPORTANTE: Una vez iniciado el uso del frasco-ampolla, no utilizar durante más de treinta días.

TODO MEDICAMENTO DEBE CONSERVARSE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica”

**“Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:
<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT
Responde al 0800-333-1234.”**

Elaborado en:

General Martín Rodríguez 4093, Ituzaingó - Buenos Aires - Argentina
Laboratorio Varifarma S.A.

Ernesto de las Carreras 2469, Béccar (B1643AVK), Buenos Aires, Argentina.
Directora Técnica: Silvina Gosis, Farmacéutica.

Firmado digitalmente por: CASAIS
Fernando Ariel
Fecha y hora: 03.03.2023 15:05:58

Firmado digitalmente por: LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932
Silvina Ana : GOSIS
Fecha y hora: 03.03.2023 15:08:43



HIPULAR

TREPROSTINIL 1 MG/ ML
SOLUCIÓN INYECTABLE

PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO

HIPULAR
TREPROSTINIL 1 MG/ML
SOLUCIÓN INYECTABLE

Venta bajo receta

Industria Argentina

Cada frasco ampolla de 20 ml de HIPULAR contiene:

Treprostinil..... 1 mg /ml

Excipientes: Cs.

Vía administración: Vía Subcutánea – Vía endovenosa

Posología y modo de administración: Ver prospecto adjunto.

Conservar a temperatura ambiente no mayor a 30°C, en su envase original. No conservar en la heladera.

Una vez iniciado el uso del frasco-ampolla, no utilizar durante más de treinta días.

Lote:

Vencimiento:

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT).
Certificado N°

Laboratorio Varifarma S.A.

Directora Técnica: Silvina Gosis – Farmacéutica.

Versión: Diciembre 21

Firmado digitalmente por: CASAIS
Fernando Ariel
Fecha y hora: 03.03.2023 15:06:30

Firmado digitalmente por: LIMERES Manuel
Rodrigo
CUIL 20047031932
Fecha y hora: 03.03.2023 15:09:10





VARIFARMA
Compromiso con la calidad

HIPULAR

**TREPROSTINIL 2,5 MG/ ML
SOLUCIÓN INYECTABLE**

PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO

**HIPULAR
TREPROSTINIL 2,5 MG/ML
SOLUCIÓN INYECTABLE**

Venta bajo receta

Industria Argentina

Cada frasco ampolla de 20 ml de HIPULAR contiene:

Treprostnil..... 2,5 mg /ml

Excipientes: Cs.

Vía administración: Vía Subcutánea – Vía endovenosa

Posología y modo de administración: Ver prospecto adjunto.

Conservar a temperatura no mayor a 30°C, en su envase original. No conservar en la heladera.

Una vez iniciado el uso del frasco-ampolla, no utilizar durante más de treinta días.

Lote:

Vencimiento:

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT).

Certificado N°

Laboratorio Varifarma S.A.

Directora Técnica: Silvina Gosis – Farmacéutica.

Versión: Diciembre 2021

Firmado digitalmente por: CASAIS
Fernando Ariel
Fecha y hora: 03.03.2023 15:06:33

Firmado digitalmente por:
Silvina Ana
Fecha y hora: 03.



LIMERES Manuel
Rodrigo
CUIL 20047031932
15:09:13



VARIFARMA
Compromiso con la calidad

HIPULAR

**TREPROSTINIL 5 MG/ ML
SOLUCIÓN INYECTABLE**

PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO

**HIPULAR
TREPROSTINIL 5 MG/ML
SOLUCIÓN INYECTABLE**

Venta bajo receta

Industria Argentina

Cada frasco ampolla de 20 ml de HIPULAR contiene:

Treprostinil..... 5 mg /ml

Excipientes: Cs.

Vía administración: Vía Subcutánea – Vía endovenosa

Posología y modo de administración: Ver prospecto adjunto.

Conservar a temperatura ambiente no mayor a 30°C, en su envase original. No conservar en la heladera.

Una vez iniciado el uso del frasco-ampolla, no utilizar durante más de treinta días.

Lote:

Vencimiento:

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT).
Certificado N°

Laboratorio Varifarma S.A.

Directora Técnica: Silvina Gosis – Farmacéutica.

Versión: Diciembre 2021

Firmado digitalmente por: CASAIS
Fernando Ariel
Fecha y hora: 03.03.2023 15:06:21

Firmado digitalmente por:
Silvina Ana
Fecha y hora: 03.



LIMERES Manuel
Rodrigo
CUIL 20047031932
15:08:56



VARIFARMA
Compromiso con la calidad

HIPULAR

Treprostiniil Solución inyectable 1 mg/ml

PROYECTO DE ROTULO SECUNDARIO

**HIPULAR
TREPROSTINIL 1 MG/ ML
SOLUCIÓN INYECTABLE**

Venta bajo receta

Industria Argentina

Frasco ampolla de HIPULAR contiene:

Treprostiniil..... 1 mg / ml

Excipientes: Cs.

Posología y modo de administración: ver prospecto adjunto.

Advertencias y contraindicaciones: ver prospecto adjunto.

Vía administración: Vía Subcutánea – Vía endovenosa

Contenido: 1 Frasco ampolla con 20 ml de solución.

Lote:

Vencimiento:

Conservar a temperatura ambiente no mayor a 30°C, en su envase original. No conservar en la heladera.

Una vez iniciado el uso del frasco-ampolla, no utilizar durante más de treinta días.

Mantener fuera del alcance de los niños.

“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin nueva receta médica”

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT).

Certificado N°

Elaborado en General Martín Rodríguez 4093, Ituzaingó - Buenos Aires - Argentina

Laboratorio Varifarma S.A.

Ernesto de las Carreras 2469 (B1643AVK) Béccar, Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: Silvina Gosis – Farmacéutica.

Firmado digitalmente por: CASAIS
Fernando Ariel
Fecha y hora: 03.03.2023 15:06:23

Firmado digitalmente por: LIMERES Manuel
Rodrigo
Fecha y hora: 03.03.2023 15:08:58



11 de abril de 2023

DISPOSICIÓN N° 2436

CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)

CERTIFICADO N° 59869

TROQUELES

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000258-21-4

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica	Troquel
TREPROSTINIL 1 mg/ml COMO TREPROSTINIL SODICO 1,056 mg/ml - SOLUCION INYECTABLE	673539
TREPROSTINIL 10 mg/ml COMO TREPROSTINIL SODICO 10,56 mg/ml - SOLUCION INYECTABLE	673555
TREPROSTINIL 2,5 mg/ml COMO TREPROSTINIL SODICO 2,641 mg/ml - SOLUCION INYECTABLE	673542
TREPROSTINIL 5 mg/ml COMO TREPROSTINIL SODICO 5,28 mg/ml - SOLUCION INYECTABLE	673568



SIERRAS Roberto
Daniel
CUIL 20182858685

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1087AAI), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Buenos Aires, 11 DE ABRIL DE 2023.-

DISPOSICIÓN N° 2436

ANEXO

CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)

CERTIFICADO N° 59869

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: LABORATORIO VARIFARMA S.A.

N° de Legajo de la empresa: 7216

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: HIPULAR

Nombre Genérico (IFA/s): TREPROSTINIL

Concentración: 1 mg/ml

Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
--

TREPROSTINIL 1 mg/ml COMO TREPROSTINIL SODICO 1,056 mg/ml

Excipiente (s)

ACIDO CLORHIDRICO 35 % - 39 % c.s.p. pH 2,5 de 0 a 0,0004 ml HIDROXIDO DE SODIO Y/O ACIDO CLORHIDRICO ajuste a pH 6,3 - 6,5 CLORURO DE SODIO 5,3 mg M-CRESOL 3 mg HIDROXIDO DE SODIO 0,24 mg CITRATO DE SODIO DIHIDRATO 6,3 mg AGUA PARA INYECTABLE CSP 1 ml
--

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: FRASCO VIDRIO (I) CON TAPÓN ELASTOMÉRICO Y PRECINTO

Contenido por envase primario: 1 FRASCO AMPOLLA DE 20 ML

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: 1 FRASCO AMPOLLA CON 20 ML DE SOLUCIÓN

Presentaciones: 1

Período de vida útil: 36 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: IMPORTANTE: UNA VEZ INICIADO EL USO DEL FRASCO-AMPOLLA, NO UTILIZAR DURANTE MÁS DE TREINTA DÍAS

DURANTE EL USO: HIPULAR NO DILUIDO (CADA DEPÓSITO INDIVIDUAL) PUEDE SER ADMINISTRADO DURANTE UN MÁXIMO DE 72 HORAS A 37 °C.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: HIPULAR DILUIDO (SOLUCIÓN) PUEDE ADMINISTRARSE DURANTE UN MÁXIMO DE 48 HORAS A 37 °C CUANDO SE DILUYE

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

A CONCENTRACIONES DE 0,004 MG/ML EN AGUA ESTÉRIL PARA INYECCIÓN, CLORURO SÓDICO INYECTABLE AL 0,9% O SOLVENTE ESTÉRIL PARA EPOPROSTENOL.

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: B01AC21

Acción terapéutica: Vasodilatador pulmonar y sistémico arterial. inhibidores de la agregación plaquetaria excluyendo la heparina

Vía/s de administración: ENDOVENOSA / SUBCUTANEA

Indicaciones: Hipertensión arterial pulmonar HIPULAR está indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HTAP) (grupo 1 de la OMS) para disminuir los síntomas asociados con el ejercicio. Los estudios que establecen la eficacia incluyeron pacientes con síntomas y etiologías de HTAP idiopática o hereditaria (58%) clase funcional II-IV de la NYHA, HTAP asociada a comunicaciones sistémico-pulmonares congénitas (23%), o HTAP asociada a enfermedades del tejido conectivo (19%). Puede administrarse como infusión subcutánea continua o infusión intravenosa (IV) continua; sin embargo, debido a los riesgos asociados con los catéteres venosos centrales permanentes, que incluyen infecciones del torrente sanguíneo (ITS) serias, la infusión intravenosa continua debe reservarse para los pacientes que no toleran la vía subcutánea o en los que estos riesgos se consideren justificados. Hipertensión arterial pulmonar en pacientes que requieren transición desde Epoprostenol En pacientes con Hipertensión arterial pulmonar que requieran transición desde Epoprostenol sódico, HIPULAR está indicado para disminuir la tasa de deterioro clínico. Se debe considerar cuidadosamente los riesgos y beneficios de cada medicamento previo a la transición.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

INSTITUTO BIOLOGICO CONTEMPORANEO S.A,	9624/2021	GRAL. MARTÍN RODRÍGUEZ N° 4085, ESQUINA ACONQUIJA, ITUZAINGO	BARRIO AERONAUTICO - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
--	-----------	--	-----------------------------------	---------------------

b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
INSTITUTO BIOLOGICO CONTEMPORANEO S.A,	9624/2021	GRAL. MARTÍN RODRÍGUEZ N° 4085, ESQUINA ACONQUIJA, ITUZAINGO,	BARRIO AERONAUTICO - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

c)Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO VARIFARMA S.A.	239/18	ERNESTO DE LAS CARRERAS 2469, ESQUINA URUGUAY 3698	BECCAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

Nombre comercial: HIPULAR

Nombre Genérico (IFA/s): TREPROSTINIL

Concentración: 2,5 mg/ml

Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)

TREPROSTINIL 2,5 mg/ml COMO TREPROSTINIL SODICO 2,641 mg/ml

Excipiente (s)Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina
Productos Médicos
 Av. Belgrano 1480
 (C1093AAP), CABA

INAME
 Av. Caseros 2161
 (C1264AAD), CABA

INAL
 Estados Unidos 25
 (C1101AAA), CABA

Sede Alsina
 Alsina 665/671
 (C1087AAI), CABA

Sede Central
 Av. de Mayo 869
 (C1084AAD), CABA

ACIDO CLORHIDRICO 35 % - 39 % c.s.p. pH 2,5 de 0 a 0,0004 ml
HIDROXIDO DE SODIO Y/O ACIDO CLORHIDRICO ajuste a pH 6,3 - 6,5
CLORURO DE SODIO 5,3 mg
M-CRESOL 3 mg
HIDROXIDO DE SODIO 0,32 mg
CITRATO DE SODIO DIHIDRATO 6,3 mg
AGUA PARA INYECTABLE CSP 1 ml

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: FRASCO VIDRIO (I) CON TAPÓN ELASTOMÉRICO Y PRECINTO

Contenido por envase primario: 1 FRASCO AMPOLLA DE 20 ML

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: 1 FRASCO AMPOLLA CON 20 ML DE SOLUCIÓN

Presentaciones: 1

Período de vida útil: 36 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: IMPORTANTE: UNA VEZ INICIADO EL USO DEL FRASCO-AMPOLLA, NO UTILIZAR DURANTE MÁS DE TREINTA DÍAS.

HIPULAR NO DILUIDO (CADA DEPÓSITO INDIVIDUAL) PUEDE SER ADMINISTRADO DURANTE UN MÁXIMO DE 72 HORAS A 37 °C.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: HIPULAR DILUIDO (SOLUCIÓN) PUEDE ADMINISTRARSE DURANTE UN MÁXIMO DE 48 HORAS A 37 °C CUANDO SE DILUYE A CONCENTRACIONES DE 0,004 MG/ML EN AGUA ESTÉRIL PARA INYECCIÓN, CLORURO SÓDICO INYECTABLE AL 0,9% O SOLVENTE ESTÉRIL PARA EPOPROSTENOL.

Condición de expendio: BAJO RECETA

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Código ATC: B01AC21

Acción terapéutica: Vasodilatador pulmonar y sistémico arterial. inhibidores de la agregación plaquetaria excluyendo la heparina

Vía/s de administración: ENDOVENOSA / SUBCUTANEA

Indicaciones: Hipertensión arterial pulmonar HIPULAR está indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HTAP) (grupo 1 de la OMS) para disminuir los síntomas asociados con el ejercicio. Los estudios que establecen la eficacia incluyeron pacientes con síntomas y etiologías de HTAP idiopática o hereditaria (58%) clase funcional II-IV de la NYHA, HTAP asociada a comunicaciones sistémico-pulmonares congénitas (23%), o HTAP asociada a enfermedades del tejido conectivo (19%). Puede administrarse como infusión subcutánea continua o infusión intravenosa (IV) continua; sin embargo, debido a los riesgos asociados con los catéteres venosos centrales permanentes, que incluyen infecciones del torrente sanguíneo (ITS) serias, la infusión intravenosa continua debe reservarse para los pacientes que no toleran la vía subcutánea o en los que estos riesgos se consideren justificados. Hipertensión arterial pulmonar en pacientes que requieren transición desde Epoprostenol En pacientes con Hipertensión arterial pulmonar que requieran transición desde Epoprostenol sódico, HIPULAR está indicado para disminuir la tasa de deterioro clínico. Se debe considerar cuidadosamente los riesgos y beneficios de cada medicamento previo a la transición.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
INSTITUTO BIOLÓGICO CONTEMPORÁNEO S.A,	9624/2021	GRAL. MARTÍN RODRÍGUEZ N° 4085, ESQUINA ACONQUIJA, ITUZAINGO	BARRIO AERONAUTICO - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

b)Acondicionamiento primario:

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
INSTITUTO BIOLOGICO CONTEMPORANEO S.A,	9624/2021	GRAL. MARTÍN RODRÍGUEZ N° 4085, ESQUINA ACONQUIJA, ITUZAINGO	BARRIO AERONAUTICO - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

c)Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO VARIFARMA S.A.	239/18	ERNESTO DE LAS CARRERAS 2469, ESQUINA URUGUAY 3698	BECCAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

Nombre comercial: HIPULAR

Nombre Genérico (IFA/s): TREPROSTINIL

Concentración: 10 mg/ml

Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)

TREPROSTINIL 10 mg/ml COMO TREPROSTINIL SODICO 10,56 mg/ml

Excipiente (s)

HIDROXIDO DE SODIO Y/O ACIDO CLORHIDRICO ajuste a pH 6,3 - 6,5
 AGUA PARA INYECTABLE CSP 1 ml
 CLORURO DE SODIO 4 mg
 M-CRESOL 3 mg
 HIDROXIDO DE SODIO 1,2 mg
 CITRATO DE SODIO DIHIDRATO 6,3 mg
 ACIDO CLORHIDRICO 35 % - 39 % c.s.p. pH 2,5 de 0 a 0,0004 ml

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
 Av. Belgrano 1480
 (C1093AAP), CABA

INAME
 Av. Caseros 2161
 (C1264AAD), CABA

INAL
 Estados Unidos 25
 (C1101AAA), CABA

Sede Alsina
 Alsina 665/671
 (C1087AAI), CABA

Sede Central
 Av. de Mayo 869
 (C1084AAD), CABA

Envase Primario: FRASCO VIDRIO (I) CON TAPÓN ELASTOMÉRICO Y PRECINTO

Contenido por envase primario: 1 FRASCO AMPOLLA DE 20 ML

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: 1 FRASCO AMPOLLA CON 20 ML DE SOLUCIÓN

Presentaciones: 1

Período de vida útil: 36 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: IMPORTANTE: UNA VEZ INICIADO EL USO DEL FRASCO-AMPOLLA, NO UTILIZAR DURANTE MÁS DE TREINTA DÍAS.

HIPULAR NO DILUIDO (CADA DEPÓSITO INDIVIDUAL) PUEDE SER ADMINISTRADO DURANTE UN MÁXIMO DE 72 HORAS A 37 °C.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: HIPULAR DILUIDO (SOLUCIÓN) PUEDE ADMINISTRARSE DURANTE UN MÁXIMO DE 48 HORAS A 37 °C CUANDO SE DILUYE A CONCENTRACIONES DE 0,004 MG/ML EN AGUA ESTÉRIL PARA INYECCIÓN, CLORURO SÓDICO INYECTABLE AL 0,9% O SOLVENTE ESTÉRIL PARA EPOPROSTENOL.

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: B01AC21

Acción terapéutica: Vasodilatador pulmonar y sistémico arterial. inhibidores de la agregación plaquetaria excluyendo la heparina

Vía/s de administración: ENDOVENOSA / SUBCUTANEA

Indicaciones: Hipertensión arterial pulmonar HIPULAR está indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HTAP) (grupo 1 de la OMS) para disminuir los síntomas asociados con el ejercicio. Los estudios que establecen la

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

eficacia incluyeron pacientes con síntomas y etiologías de HTAP idiopática o hereditaria (58%) clase funcional II-IV de la NYHA, HTAP asociada a comunicaciones sistémico-pulmonares congénitas (23%), o HTAP asociada a enfermedades del tejido conectivo (19%). Puede administrarse como infusión subcutánea continua o infusión intravenosa (IV) continua; sin embargo, debido a los riesgos asociados con los catéteres venosos centrales permanentes, que incluyen infecciones del torrente sanguíneo (ITS) serias, la infusión intravenosa continua debe reservarse para los pacientes que no toleran la vía subcutánea o en los que estos riesgos se consideren justificados. Hipertensión arterial pulmonar en pacientes que requieren transición desde Epoprostenol En pacientes con Hipertensión arterial pulmonar que requieran transición desde Epoprostenol sódico, HIPULAR está indicado para disminuir la tasa de deterioro clínico. Se debe considerar cuidadosamente los riesgos y beneficios de cada medicamento previo a la transición.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
INSTITUTO BIOLÓGICO CONTEMPORANEO S.A,	9624/2021	GRAL. MARTÍN RODRÍGUEZ N° 4085, ESQUINA ACONQUIJA, ITUZAINGO,	BARRIO AERONAUTICO - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
INSTITUTO BIOLÓGICO CONTEMPORANEO S.A,	9624/2021	GRAL. MARTÍN RODRÍGUEZ N° 4085, ESQUINA ACONQUIJA, ITUZAINGO,	BARRIO AERONAUTICO - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

c)Acondicionamiento secundario:

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO VARIFARMA S.A.	239/18	ERNESTO DE LAS CARRERAS 2469, ESQUINA URUGUAY 3698	BECCAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

Nombre comercial: HIPULAR

Nombre Genérico (IFA/s): TREPROSTINIL

Concentración: 5 mg/ml

Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
--

TREPROSTINIL 5 mg/ml COMO TREPROSTINIL SODICO 5,28 mg/ml
--

Excipiente (s)

CLORURO DE SODIO 5,3 mg M-CRESOL 3 mg HIDROXIDO DE SODIO 0,62 mg CITRATO DE SODIO DIHIDRATO 6,3 mg AGUA PARA INYECTABLE CSP 1 ml ACIDO CLORHIDRICO 35 % - 39 % c.s.p. pH 2,5 de 0 a 0,0004 ml HIDROXIDO DE SODIO Y/O ACIDO CLORHIDRICO ajuste a pH 6,3 - 6,5
--

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: FRASCO VIDRIO (I) CON TAPÓN ELASTOMÉRICO Y PRECINTO

Contenido por envase primario: 1 FRASCO AMPOLLA DE 20 ML

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: 1 FRASCO AMPOLLA CON 20 ML DE SOLUCIÓN

Presentaciones: 1

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Período de vida útil: 36 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: **IMPORTANTE: UNA VEZ INICIADO EL USO DEL FRASCO-AMPOLLA, NO UTILIZAR DURANTE MÁS DE TREINTA DÍAS.**

HIPULAR NO DILUIDO (CADA DEPÓSITO INDIVIDUAL) PUEDE SER ADMINISTRADO DURANTE UN MÁXIMO DE 72 HORAS A 37 °C. TE MÁS DE TREINTA DÍAS.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: HIPULAR DILUIDO (SOLUCIÓN) PUEDE ADMINISTRARSE DURANTE UN MÁXIMO DE 48 HORAS A 37 °C CUANDO SE DILUYE A CONCENTRACIONES DE 0,004 MG/ML EN AGUA ESTÉRIL PARA INYECCIÓN, CLORURO SÓDICO INYECTABLE AL 0,9% O SOLVENTE ESTÉRIL PARA EPOPROSTENOL.

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: B01AC21

Acción terapéutica: Vasodilatador pulmonar y sistémico arterial. inhibidores de la agregación plaquetaria excluyendo la heparina

Vía/s de administración: ENDOVENOSA / SUBCUTANEA

Indicaciones: Hipertensión arterial pulmonar HIPULAR está indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HTAP) (grupo 1 de la OMS) para disminuir los síntomas asociados con el ejercicio. Los estudios que establecen la eficacia incluyeron pacientes con síntomas y etiologías de HTAP idiopática o hereditaria (58%) clase funcional II-IV de la NYHA, HTAP asociada a comunicaciones sistémico-pulmonares congénitas (23%), o HTAP asociada a enfermedades del tejido conectivo (19%). Puede administrarse como infusión subcutánea continua o infusión intravenosa (IV) continua; sin embargo, debido a los riesgos asociados con los catéteres venosos centrales permanentes, que incluyen infecciones del torrente sanguíneo (ITS) serias, la infusión intravenosa continua debe reservarse para los pacientes que no toleran la vía subcutánea o en

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

los que estos riesgos se consideren justificados. Hipertensión arterial pulmonar en pacientes que requieren transición desde Epoprostenol En pacientes con Hipertensión arterial pulmonar que requieran transición desde Epoprostenol sódico, HIPULAR está indicado para disminuir la tasa de deterioro clínico. Se debe considerar cuidadosamente los riesgos y beneficios de cada medicamento previo a la transición.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
INSTITUTO BIOLÓGICO CONTEMPORÁNEO S.A,	9624/2021	GRAL. MARTÍN RODRÍGUEZ N° 4085, ESQUINA ACONQUIJA, ITUZAINGO,	BARRIO AERONAUTICO - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
INSTITUTO BIOLÓGICO CONTEMPORÁNEO S.A,	9624/2021	GRAL. MARTÍN RODRÍGUEZ N° 4085, ESQUINA ACONQUIJA, ITUZAINGO,	BARRIO AERONAUTICO - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

c)Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO VARIFARMA S.A.	239/18	ERNESTO DE LAS CARRERAS 2469, ESQUINA URUGUAY 3698	BECCAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

El presente Certificado tendrá una validez de 5 años a partir de la fecha del mismo.

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



Expediente N°: 1-0047-2000-000258-21-4



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA